

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Elīquis 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg arīxaban.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε 2,5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 51,43 mg λακτόζη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Κίτρινα, στρογγυλά δισκία με ανάγλυφο το 893 στη μία πλευρά και 2½ στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ): ηλικία ≥ 75 ετών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση \geq II).

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.4 για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη της ΦΘΕ: εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος

Η συνιστώμενη δόση του arīxaban είναι 2,5 mg χορηγούμενα από του στόματος δύο φορές ημερησίως. Η αρχική δόση πρέπει να ληφθεί 12 έως 24 ώρες μετά την επέμβαση.

Οι γιατροί μπορεί να λάβουν υπόψη τα πιθανά οφέλη από προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή για την προφύλαξη έναντι ΦΘΕ όπως επίσης και τους κινδύνους της μετεγχειρητικής αιμορραγίας κατά την λήψη της απόφασης για το χρόνο χορήγησης μέσα σε αυτό το χρονικό παράθυρο.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 32 έως 38 ημέρες.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αποκατάστασης γόνατος

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 10 έως 14 ημέρες.

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ)

Η συνιστώμενη δόση του αrixaban είναι 5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως.

Μείωση της δόσης

Η συνιστώμενη δόση του αrixaban είναι 2,5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και με τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: ηλικία ≥ 80 ετών, σωματικό βάρος ≤ 60 kg, ή κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromole/L).

Η χορήγηση της θεραπείας πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)

Η συνιστώμενη δόση του αrixaban για τη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ είναι 10 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως. Σύμφωνα με τις διαθέσιμες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες, η βραχυχρόνια θεραπεία (τουλάχιστον 3 μήνες) πρέπει να βασίζεται στους παράγοντες παροδικού κινδύνου (π.χ., πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση).

Η συνιστώμενη δόση του αrixaban για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ είναι 2,5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως. Όταν ενδείκνυται πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, η δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να ξεκινά μετά την ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας με αrixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως ή με άλλο αντιπηκτικό, όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 1 παρακάτω (βλέπε επίσης παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1:

	Πρόγραμμα δοσολογίας	Μέγιστη ημερήσια δόση
Θεραπεία ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες	20 mg
	ακολουθούμενα από 5 mg δύο φορές ημερησίως	10 mg
Πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	2,5 mg δύο φορές ημερησίως	5 mg

Η διάρκεια της συνολικής θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παράλειψη δόσεων

Εάν παραλειφθεί μία δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει το Eliquis αμέσως και έπειτα να συνεχίσει με λήψη του φαρμάκου δύο φορές ημερησίως όπως πριν.

Αλλαγή θεραπείας

Η αλλαγή της θεραπείας από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Eliquis (και αντιστρόφως) μπορεί να γίνει στην επόμενη προγραμματισμένη δόση (βλέπε παράγραφο 4.5). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αλλαγή της θεραπείας από ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε Eliquis

Κατά τη μεταπήδηση ασθενών από θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε Eliquis, πρέπει να διακόπτεται η βαρφαρίνη ή άλλη θεραπεία με VKA και να ξεκινά το Eliquis όταν το διεθνές ομαλοποιημένο κλάσμα (INR) είναι < 2 .

Αλλαγή της θεραπείας από Eliquis σε VKA

Κατά τη μεταπήδηση ασθενών από θεραπεία με Eliquis σε θεραπεία με VKA, πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση του Eliquis για τουλάχιστον 2 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με VKA. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης του Eliquis με θεραπεία VKA, πρέπει να πραγματοποιηθεί μέτρηση του INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Eliquis. Η συγχορήγηση του Eliquis με θεραπεία VKA πρέπει να συνεχιστεί έως ότου το INR να γίνει ≥ 2 .

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις:

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και με κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος ≤ 60 kg, απαιτείται μείωση της δόσης και περιγράφεται παραπάνω. Ελλείψει άλλων κριτηρίων για μείωση της δόσης (ηλικία, βάρος σώματος), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2):

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή

- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ:

- οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση arixaban των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το arixaban δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Eliquis αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία A ή B). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης(ALT)/ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) >2 x ULN ή ολικής χολερυθρίνης $\geq 1,5$ x ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Ως εκ τούτου, το Eliquis πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτό το πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Πριν από την έναρξη του Eliquis, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

Σωματικό βάρος

Πρόληψη ΦΘΕ και θεραπεία ΦΘΕ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

MBKM – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός αν πληρούνται τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλέπε *Μείωση της δόσης* στην αρχή της παραγράφου 4.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Πρόληψη ΦΘΕ και θεραπεία ΦΘΕ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

MBKM – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός αν πληρούνται τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλέπε *Μείωση της δόσης* στην αρχή της παραγράφου 4.2).

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η χορήγηση του arıxaban μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς με MBKM, οι οποίοι μπορεί να έχουν ανάγκη για καρδιομετατροπή.

Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 5 δόσεις arıxaban 5 mg δύο φορές ημερησίως [2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς οι οποίοι κρίνονται κατάλληλοι για μείωση δόσης (βλ. παραπάνω παραγράφους *Μείωση της δόσης* και *Νεφρική δυσλειτουργία*)] πριν από την καρδιομετατροπή, για να διασφαλιστεί η επαρκής αντιπηκτική δραστηριότητα. (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν απαιτείται καρδιομετατροπή πριν να είναι δυνατή η χορήγηση 5 δόσεων arıxaban, θα πρέπει να χορηγηθεί μια δόση φόρτισης 10 mg, ακολουθούμενη από χορήγηση 5 mg δύο φορές ημερησίως. Το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να μειώνεται σε δόση φόρτισης 5 mg, ακολουθούμενη από 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, εάν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για τη μείωση της δόσης (βλέπε παραπάνω παραγράφους *Μείωση της δόσης* και *Νεφρική δυσλειτουργία*). Η χορήγηση της δόσης φόρτισης θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από την καρδιομετατροπή (βλ. παράγραφο 5.1).

Πριν από την καρδιομετατροπή, θα πρέπει να αναζητηθεί επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει arıxaban, σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης. Οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις συστάσεις των καθιερωμένων κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Eliquis σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Eliquis πρέπει να καταπίνεται με νερό, με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία Eliquis μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως από το στόμα ως εναιώρημα σε νερό, ή σε διάλυμα δεξτρώζης 5% (D5W), ή σε χυμό μήλου ή αναμεμιγμένα με πολτό μήλου (βλέπε παράγραφο 5.2). Εναλλακτικά, τα δισκία Eliquis μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως μέσω ρινογραφαστρικού σωλήνα ως εναιώρημα σε 60 ml νερού ή D5W (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα θρυμματισμένα δισκία Eliquis παραμένουν σταθερά στο νερό, σε D5W, σε χυμό μήλου και σε πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 5.2)
- Βλάβη ή πάθηση εφόσον θεωρηθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μείζονα αιμορραγία. Μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη εγκεφαλική κάκωση ή κάκωση νωτιαίου μυελού, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή οφθαλμολογική επέμβαση, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι οισοφαγικοί κισσοί, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδοραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό παράγοντα, π.χ., μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (MKH), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ρινδοξαβάν, dabigatran κτλ.) εκτός υπό ειδικές συνθήκες αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2) ή όταν η MKH χορηγείται σε δόσεις που απαιτούνται για τη διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλέπε παράγραφο 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως συμβαίνει με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Eliquis πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική του χρήση σε περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Eliquis πρέπει να διακοπεί εάν προκύψει σοβαρή αιμορραγία (βλέπε παραγράφους 4.8 και 4.9).

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με apixaban δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντι-Χα Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε apixaban μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων π.χ., υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση του Eliquis με αντιαμοπεταλιακούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς ακολουθούν ταυτόχρονη θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης, ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Μετά από χειρουργική επέμβαση, δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Eliquis με άλλους αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και παθήσεις που δικαιολογούν μονή ή διπλή αντιαμοπεταλιακή θεραπεία, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών έναντι των δυνητικών κινδύνων πριν το συνδυασμό αυτής της θεραπείας με Eliquis.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η ταυτόχρονη χρήση ASA αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας με apixaban από 1,8% ανά έτος σε 3,4% ανά έτος και αύξησε το

κίνδυνο αιμορραγίας με βαρφαρίνη από 2,7% ανά έτος σε 4,6% ανά έτος. Σε αυτή την κλινική μελέτη, υπήρξε περιορισμένη (2,1%) χρήση ταυτόχρονης διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, χαρακτηριζόμενοι από πολλαπλές καρδιακές και μη καρδιακές συννοσηρότητες, οι οποίοι έλαβαν ASA ή το συνδυασμό ASA και κλοπιδογρέλης, αναφέρθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH (Διεθνής Εταιρεία για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση) για το arixaban (5,13% ανά έτος) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,04% ανά έτος).

Χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου
Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά στη χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε arixaban.

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eliquis δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς, με ή χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Ως εκ τούτου η χρήση του Eliquis δεν συνιστάται σε αυτήν την κατάσταση.

Χειρουργική επέμβαση και επεμβατικές διαδικασίες

Το Eliquis πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες η πιθανότητα κλινικά σημαντικής αιμορραγίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ή για τις οποίες ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μη αποδεκτός.

Το Eliquis πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίζεται αναμένεται να είναι ελάχιστη, μη κρίσιμη στο σημείο που εμφανίζεται ή εύκολα ελεγχόμενη.

Σε περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση ή οι επεμβατικές διαδικασίες δεν μπορούν να καθυστερήσουν, απαιτείται κατάλληλη προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντα χαρακτήρα της παρέμβασης.

Η χορήγηση του Eliquis θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατό υπό την προϋπόθεση ότι το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και ότι έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση (για καρδιομετατροπή βλέπε παράγραφο 4.2).

Προσωρινή διακοπή

Η διακοπή των αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένου του Eliquis, για ενεργό αιμορραγία, εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, ή επεμβατικές διαδικασίες θέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Οι αποκλίσεις στη θεραπεία πρέπει να αποφεύγονται και εάν για οποιαδήποτε αιτία απαιτείται να διακοπεί προσωρινά η αντιπηκτική θεραπεία με Eliquis, πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατό.

Ενδοραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ενδοραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ενδοραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου αιματώματος ή αιματώματος νωτιαίου μυελού που μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των επεισοδίων μπορεί να αυξηθεί από τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληρίδιων καθετήρων ή την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Οι μόνιμοι επισκληρίδιοι ή ενδοραχιαίοι καθετήρες πρέπει να αφαιρεθούν τουλάχιστον 5 ώρες πριν από την πρώτη δόση Eliquis. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί επίσης από την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ενδοραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ., αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων, δυσλειτουργία εντέρου ή ουροδόχου

κύστης). Εάν παρατηρηθεί νευρολογική έκπτωση απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του αrixaban με μόνιμους ενδορραχιαίους ή επισκληρίδιους καθετήρες. Σε περίπτωση που υπάρχει τέτοια ανάγκη και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών δεδομένων του αrixaban, πρέπει να παρέλθει ένα χρονικό διάστημα 20-30 ωρών (δηλ., 2 x ημίσεια ζωή) μεταξύ της τελευταίας δόσης του αrixaban και της αφαίρεσης του καθετήρα, και πρέπει να παραληφθεί τουλάχιστον μία δόση πριν την αφαίρεση του καθετήρα. Η επόμενη δόση του αrixaban πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 5 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Όπως με όλα τα νέα αντιπηκτικά φαρμακευτικά προϊόντα, η εμπειρία με νευραξονικό αποκλεισμό είναι περιορισμένη και, ως εκ τούτου, συνιστάται πολύ μεγάλη προσοχή κατά τη χρήση του αrixaban επί παρουσίας νευραξονικού αποκλεισμού.

Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το Eliquis δεν συνιστάται ως εναλλακτική της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή ενδέχεται να υποβληθούν σε θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του αrixaban δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές συνθήκες.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του αrixaban στη θεραπεία της ΕΒΦΘ, στη θεραπεία της ΠΕ και στην πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ) σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις του αrixaban στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία ΕΒΦΘ, τη θεραπεία ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), το αrixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min) και οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος ≤ 60 kg πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση αrixaban των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.2).

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το αrixaban δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αυξανόμενη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 5.2). Επίσης, η συγχορήγηση του Eliquis με ASA σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή εξαιτίας του πιθανά μεγαλύτερου κινδύνου αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος

Το χαμηλό σωματικό βάρος (< 60 kg) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Eliquis αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία A ή B) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ALT/AST >2 x ULN ή ολική χοληρυθρίνη $\geq 1,5$ x ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Ως εκ τούτου, το Eliquis πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.2). Πριν από την έναρξη του Eliquis, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

Αλληλεπίδραση με αναστολείς τόσο του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) όσο και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr)

Η χρήση του Eliquis δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στο arixaban στο διπλάσιο (βλέπε παράγραφο 4.5) ή περισσότερο με την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων που αυξάνουν την έκθεση στο arixaban (π.χ., σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr

Η ταυτόχρονη χρήση του Eliquis με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gr (π.χ., ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της έκθεσης στο arixaban κατά ~50 Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα και αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στη συγχρόνηση arixaban μαζί με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr σε σχέση με το arixaban μόνο του.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις (βλέπε παράγραφο 4.5):

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM και για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή
- το arixaban δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη.

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Το arixaban δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά και η ασφάλεια σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι εξετάσεις πήξης του αίματος [π.χ., χρόνος προθρομβίνης (PT), INR και χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT)] επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από το μηχανισμό δράσης του arixaban. Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Eliquis περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς των CYP3A4 και P-gp

Η συγχορήγηση του arixaban με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα), έναν ισχυρό αναστολέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 2 φορές της μέσης AUC του arixaban και σε αύξηση κατά 1,6 φορές της μέσης C_{max} του arixaban.

Η χρήση του Eliquis δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι δραστικές ουσίες οι οποίες δεν θεωρούνται ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, (π.χ., διλτιαζέμη, ναπροξένη, κλαριθρομυκίνη, αμιδοαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη) αναμένεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση του arixaban στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του arixaban όταν συγχορηγείται με παράγοντες που δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp. Για παράδειγμα, η διλτιαζέμη (360 mg μία φορά την ημέρα), η οποία θεωρείται μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC του arixaban και σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max} . Η ναπροξένη (500 mg, εφάπαξ δόση), ένας αναστολέας της P-gp αλλά όχι του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της C_{max} του arixaban, αντίστοιχα. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg, δύο φορές την ημέρα), ένας αναστολέας της P-gp και ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,6 φορές και κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και της C_{max} του arixaban, αντίστοιχα.

Επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp

Η συγχορήγηση του arixaban με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, οδήγησε σε μείωση κατά προσέγγιση της τάξης του 54% και 42% της μέσης AUC και C_{max} του arixaban, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση του arixaban με άλλους ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp (π.χ., φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται επίσης να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων του arixaban στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του arixaban κατά την συγχορηγούμενη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα, ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM και για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Το arixaban δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά, αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων, SSRIs/SNRIs και ΜΣΑΦ

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μετά από συνδυασμό χορήγησης ενοξαπαρίνης (40 mg εφάπαξ δόση) και arixaban (5 mg εφάπαξ δόση), παρατηρήθηκε συνεργιστικό αποτέλεσμα στη δράση του αντι- Χα Παράγοντα

Δεν αποδείχθηκαν φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το arixaban συγχορηγήθηκε με ASA 325 mg μία φορά ημερησίως.

Η συγχορήγηση του arixaban με κλοπιδογρέλη (75 mg μία φορά ημερησίως) ή με συνδυασμό κλοπιδογρέλης 75 mg και ASA 162 mg μία φορά ημερησίως, ή με πρασουγρέλη (60 mg ακολουθούμενα από 10 mg μία φορά ημερησίως) σε μελέτες Φάσης I, δεν έδειξε κάποια σχετική αύξηση σε εξετάσεις πρότυπου χρόνου αιμορραγίας, ή περαιτέρω αναστολή της συγκόλλησης αιμοπεταλίων, συγκριτικά με τη χορήγηση αντισταθμιστικών παραγόντων χωρίς arixaban. Οι αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος (PT, INR, και aPTT) ήταν σε συμφωνία με τις επιδράσεις του arixaban μεμονωμένα.

Η ναπροξένη (500 mg), ένας αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της C_{max} του arixaban, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αντίστοιχες αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος για το arixaban. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην επίδραση της ναπροξένης στην προκαλούμενη από αραχιδονικό οξύ συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ούτε κλινικά σημαντική επιμήκυνση του χρόνου αιμορραγίας μετά τη συγχορήγηση arixaban και ναπροξένης.

Παρά την ύπαρξη αυτών των ευρημάτων, μπορεί να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση όταν αντισταθμιστικοί παράγοντες συγχορηγούνται με arixaban. Το Eliquis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με SSRIs/SNRIs ή ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) καθώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αυξάνουν συνήθως τον κίνδυνο αιμορραγίας. Αναφέρθηκε σημαντική αύξηση στον κίνδυνο αιμορραγίας με τον τριπλό συνδυασμό arixaban, ASA και κλοπιδογρέλης σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν συνιστάται συγχορήγηση του Eliquis με φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με σοβαρή αιμορραγία όπως: θρομβολυτικοί παράγοντες, ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, θιανοπυριδίνες (π.χ., κλοπιδογρέλη), διπυριδαμόλη, δεξτράνη και σουλφινοπιραζόνη.

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το arixaban συγχορηγήθηκε με ατενολόλη ή φαμοτιδίνη. Η συγχορήγηση του arixaban 10 mg με ατενολόλη 100 mg δεν επέφερε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του arixaban. Μετά την χορήγηση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων μαζί, η μέση AUC και C_{max} για το arixaban ήταν χαμηλότερη κατά 15% και κατά 18% σε σχέση με την περίπτωση που χορηγήθηκε μόνο του. Η χορήγηση του arixaban 10 mg με φαμοτιδίνη 40 mg δεν είχε επίδραση στην AUC ή τη C_{max} του arixaban.

Επίδραση του arixaban σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

In vitro μελέτες του arixaban δεν έδειξαν ανασταλτική επίδραση στη δράση των CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ή CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) ενώ παρατηρήθηκε στους ασθενείς μικρή ανασταλτική επίδραση της δράσης του CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) σε συγκεντρώσεις που είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Το arixaban δεν επέφερε επαγωγή των CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 σε συγκέντρωση μέχρι τα 20 μM . Συνεπώς, το arixaban δεν αναμένεται να τροποποιήσει τη μεταβολική κάθαρση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα. Το arixaban δεν είναι σημαντικός αναστολέας της P-gp.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, όπως περιγράφεται παρακάτω, το arixaban δεν άλλαξε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, της ναπροξένης ή της ατενολόλης.

Διγοξίνη

Η συγχορήγηση του arixaban (20 mg μία φορά ημερησίως) με διγοξίνη (0,25 mg μία φορά ημερησίως), ένα υπόστρωμα της P-gp, δεν επηρέασε την AUC ή τη C_{max} της διγοξίνης. Επομένως, το arixaban δεν αναστέλλει την μεσολαβούμενη από την P-gp μετακίνηση του υποστρώματος.

Ναπροξένη

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσεων arixaban (10 mg) και ναπροξένης (500 mg), ένα συχνά χρησιμοποιούμενο ΜΣΑΦ, δεν επέφερε καμία επίπτωση στην AUC ή τη C_{max} της ναπροξένης.

Ατενολόλη

Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης arixaban (10 mg) και ατενολόλης (100 mg), ένας συνηθισμένος β-αποκλειστής, δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική της ατενολόλης.

Ενεργός άνθρακας

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μειώνει την έκθεση στο arixaban (βλέπε παράγραφο 4.9).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του arixaban σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Το arixaban δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το arixaban ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του arixaban στο γάλα. Στο γάλα αρουραίων βρέθηκε υψηλή αναλογία γάλακτος – μητρικού πλάσματος (κατά προσέγγιση C_{max} 8, κατά προσέγγιση AUC 30), πιθανά λόγω της ενεργής μετακίνησης μέσα στο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια και βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με arixaban.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε arixaban δεν έχουν δείξει κάποια επίδραση στη γονιμότητα. (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Eliquis δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του arixaban έχει εξετασθεί σε 7 κλινικές μελέτες Φάσης III που συμπεριελάμβαναν περισσότερους από 21.000 ασθενείς: πάνω από 5.000 ασθενείς στις μελέτες πρόληψης ΦΘΕ, πάνω από 11.000 ασθενείς στις μελέτες MBKM και πάνω από 4.000 ασθενείς στις μελέτες θεραπείας ΦΘΕ (θεραπεία ΦΘΕ), για μέση συνολική έκθεση 20 ημερών, 1,7 ετών και 221 ημερών, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιμορραγία, μώλωπες, επίσταξη και αιμάτωμα (βλέπε Πίνακα 2 για το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων και τις συχνότητες ανά ένδειξη).

Στις μελέτες πρόληψης της ΦΘΕ, συνολικά το 11% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με arixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το arixaban ήταν 10% στις μελέτες με arixaban έναντι ενοξαπαρίνης.

Στις μελέτες MBKM, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το arixaban ήταν 24,3% στη μελέτη με arixaban έναντι βαρφαρίνης και 9,6% στη μελέτη με arixaban έναντι ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Στη μελέτη με arixaban έναντι βαρφαρίνης, η επίπτωση

μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και του ορθού) με arifaxaban ήταν 0, 76% /έτος. Η επίπτωση της μείζονος ISTH ενδοφθάλμιας αιμορραγίας με arifaxaban ήταν 0,18%/έτος.

Στις μελέτες θεραπείας της ΦΘΕ, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το arifaxaban ήταν 15,6% στη μελέτη με arifaxaban έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης και 13,3% στη μελέτη με arifaxaban έναντι εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 5.1).

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατατάσσονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) για πρόληψη ΦΘΕ, MBKM και θεραπεία ΦΘΕ, αντίστοιχα.

Πίνακας 2

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πρόληψη ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ)	Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (MBKM)	Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>			
Αναιμία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			
Υπερευαισθησία, αλλεργικό οίδημα και αναφυλαξία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές*
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>			
Εγκεφαλική αιμορραγία [†]	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Σπάνιες
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			
Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)	Σπάνιες	Συχνές	Όχι συχνές
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>			
Αιμορραγία, αιμάτωμα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης που προκαλείται από θεραπευτικούς χειρισμούς)	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>			
Επίσταξη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του αναπνευστικού	Μη γνωστές	Σπάνιες	Σπάνιες
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>			

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πρόληψη ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ)	Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (MBKM)	Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)
Ναυτία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του στόματος	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Συχνές
Αιματοχεσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού, ουλορραγία	Σπάνιες	Συχνές	Συχνές
Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Μη γνωστές	Σπάνιες	Μη γνωστές
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>			
Μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>			
Δερματικό εξάνθημα	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>			
Αιμορραγία μυός	Σπάνιες	Σπάνιες	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>			
Αιματοουρία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>			
Μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία, αιμορραγία ουρογεννητικής οδού	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>			
Αιμορραγία της θέσης εφαρμογής	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>			
Μικροσκοπική λανθάνουσα αιμορραγία παρούσα	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>			
Μώλωπας	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία μετά από θεραπευτικό χειρισμό (συμπεριλαμβανομένου αιματώματος μετά από θεραπευτικό χειρισμό, αιμορραγίας τραύματος, αιματώματος των αγγείων στη θέση παρακέντησης και αιμορραγίας στη θέση του καθετήρα), έκκριση από	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πρόληψη ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ)	Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (MBKM)	Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)
τραύμα, αιμορραγία στη θέση τομής (συμπεριλαμβανομένου του αιματώματος στη θέση τομής), εγχειρητική αιμορραγία			
Μετατραυματική αιμορραγία	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές

* Δεν υπήρξαν περιστατικά γενικευμένου κνησμού σε CV185057 (μακροχρόνια πρόληψη ΦΘΕ)

† Ο όρος «Εγκεφαλική αιμορραγία» περιλαμβάνει όλες τις ενδοκρανιακές ή τις ενδορραχιαίες αιμορραγίες (δηλαδή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αιμορραγία του κελύφους του φακοειδούς πυρήνα, της παρεγκεφαλίδας, ενδοκοιλιακή ή υποσκληρίδια αιμορραγία).

Η χρήση του Eliquis ενδέχεται να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο φανεράς ή κρυφής αιμορραγίας από οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα θα ποικίλουν ανάλογα με την τοποθεσία και το βαθμό ή την επέκταση της αιμορραγίας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει αντίδοτο για το Eliquis. Η υπερδοσολογία του arixaban ενδέχεται να προκαλέσει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Στην περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να διερευνηθεί η πηγή της αιμορραγίας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης της κατάλληλης θεραπείας, π.χ., χειρουργική αιμόσταση ή μετάγγιση φρέσκου παγωμένου πλάσματος.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, το από του στόματος χορηγούμενο arixaban σε υγιή άτομα σε δόσεις των 50 mg ημερησίως για 3 έως 7 ημέρες (25 mg δύο φορές ημερησίως (bid) για 7 ημέρες ή 50 mg μια φορά ημερησίως (od) για 3 ημέρες) δεν επέφερε καμία κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα 2 και 6 ώρες μετά την κατάποση δόσης 20 mg arixaban μείωσε τη μέση AUC του arixaban κατά 50% και 27% αντίστοιχα και δεν είχε καμία επίδραση στη C_{max} . Η μέση ημίσεια ζωή του arixaban μειώθηκε από 13,4 ώρες όταν το arixaban χορηγήθηκε μεμονωμένα σε 5,3 ώρες και 4,9 ώρες αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ενεργός άνθρακας 2 και 6 ώρες μετά το arixaban. Συνεπώς, η χορήγηση ενεργού άνθρακα θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με arixaban ή της τυχαίας κατάποσης.

Εάν δεν μπορεί να ελεγχθεί μέσω των παραπάνω μέτρων η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπυκνωμάτων του συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa. Η αναστροφή των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του Eliquis,

όπως αποδείχτηκε από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, ήταν έκδηλη στο τέλος της έγχυσης και έφτασε στις αρχικές τιμές εντός 4 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης ενός PCC 4 παραγόντων με έγχυση 30 λεπτών σε υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση προϊόντων PCC 4 παραγόντων για την αναστροφή της αιμορραγίας σε άτομα που έχουν λάβει το Eliquis. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει εμπειρία ως προς τη χρήση ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa σε άτομα που λαμβάνουν αrixaban. Θα μπορούσε να εξεταστεί η περίπτωση επαναχορήγησης ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να γίνει τιτλοποίηση ανάλογα με την εξέλιξη της αιμορραγίας.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η γνωμοδότηση ενός ειδικού σε θέματα πηκτικότητας στην περίπτωση μείζονος αιμορραγίας.

Η αιμοκάθαρση μείωσε την AUC του αrixaban κατά 14% σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), όταν χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση αrixaban 5 mg από το στόμα. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με αrixaban.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF02

Μηχανισμός δράσης

Το αrixaban είναι ένας ισχυρός, από του στόματος χορηγούμενος, αναστρέψιμος, άμεσος και ιδιαίτερα επιλεκτικός αναστολέας του ενεργού κέντρου του παράγοντα Xa. Δεν απαιτείται αντιθρομβίνη III για την αντιθρομβωτική δράση. Το αrixaban αναστέλλει τον ελεύθερο και τον δεσμευμένο στο θρόμβο παράγοντα Xa και τη δράση της προθρομβινάσης. Το αrixaban δεν έχει άμεσες επιδράσεις στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, αλλά αναστέλλει εμμέσα την προκαλούμενη από την θρομβίνη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Αναστέλλοντας τον παράγοντα Xa, το αrixaban προλαμβάνει τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβου. Προκλινικές μελέτες του αrixaban σε πειραματικά μοντέλα έχουν αποδείξει αντιθρομβωτική δράση στην πρόληψη της αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης σε προστατευτικές για την αιμόσταση δόσεις.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του αrixaban αντικατοπτρίζουν τον μηχανισμό δράσης του (αναστολή του FXa). Ως αποτέλεσμα της αναστολής του FXa, το αrixaban επιμηκύνει τους χρόνους σε εξετάσεις πήξης του αίματος όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT), το INR και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας. Δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του αrixaban. Στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, το αrixaban μείωσε το ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης, έναν δείκτη μέτρησης της παραγωγής θρομβίνης στο ανθρώπινο πλάσμα.

Έχει αποδειχθεί επίσης η δράση του αrixaban κατά του FXa μέσω της μείωσης της ενζυμικής δράσης του Παράγοντα Xa σε πολλαπλά εμπορικά δείγματα αντι-FXa, ωστόσο τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των δειγμάτων. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές είναι διαθέσιμα μόνο για την Rotachrom[®] HepaTm χρωμογόνο δοκιμασία. Η δράση κατά του FXa παρουσιάζει μία στενή άμεση γραμμική σχέση με τη συγκέντρωση του αrixaban στο πλάσμα, η οποία φτάνει στις μέγιστες τιμές τη στιγμή των μέγιστων συγκεντρώσεων του αrixaban στο πλάσμα. Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του αrixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του FXa είναι σχεδόν γραμμική σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων αrixaban.

Ο Πίνακας 3 παρακάτω δείχνει την προβλεπόμενη έκθεση σε σταθερή κατάσταση και τη δράση κατά του Παράγοντα Xa για κάθε ένδειξη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αrixaban για την πρόληψη της ΦΘΕ

κατόπιν εγχείρησης αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, τα αποτελέσματα αποδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 1,6-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αrixaban για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 1,7-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αrixaban για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ ή για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 2,2-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα.

Πίνακας 3: Προβλεπόμενη Έκθεση σε Αrixaban σε σταθερή κατάσταση και Δράση Κατά του Χα

	Arix. C_{max} (ng/mL)	Arix. C_{min} (ng/mL)	Μέγιστη Δράση Arix. Κατά του Χα (IU/mL)	Ελάχιστη Δράση Arix. Κατά του Χα (IU/mL)
Διάμεσος [5°, 95° Εκατοστημόριο]				
<i>Πρόληψη της ΦΘΕ: εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος</i>				
2.5 mg δις ημερησίως	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<i>Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής: ΜΒΚΜ</i>				
2.5 mg δις ημερησίως*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg δις ημερησίως	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)</i>				
2,5 mg δις ημερησίως	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg δις ημερησίως	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg δις ημερησίως	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

*Πληθυσμός προσαρμοσμένης δόσης, βάσει 2 εκ των 3 κριτηρίων μείωσης δόσης στη μελέτη ARISTOTLE.

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με αrixaban δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντί Χα Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε αrixaban μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων, π.χ., υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη της ΦΘΕ: εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος

Το κλινικό πρόγραμμα του αrixaban σχεδιάστηκε για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του αrixaban στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ένα μεγάλο εύρος ενήλικων ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονταν σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 8.464 ασθενείς σε δύο κύριες, διπλά τυφλές πολυεθνικές μελέτες, οι οποίες συγκρίνανε την από του στόματος χορήγηση αrixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (4.236 ασθενείς) ή ενοξαπαρίνης 40 mg μία φορά ημερησίως (4.228 ασθενείς). Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονταν 1.262 ασθενείς (618 στην ομάδα του αrixaban) ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι, 1.004 ασθενείς (499 στην ομάδα του αrixaban) με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg), 1495 ασθενείς (743 στην ομάδα του αrixaban) με BMI ≥ 33 kg/m², και 415 ασθενείς (203 στην ομάδα του αrixaban) με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η μελέτη ADVANCE-3 περιελάμβανε 5.407 ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου και η μελέτη ADVANCE-2 περιελάμβανε 3.057 ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης γόνατος. Οι ασθενείς έλαβαν είτε από του στόματος χορηγούμενο αrixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως είτε υποδοριώς χορηγούμενη ενοξαπαρίνη 40 mg μία φορά ημερησίως. Η πρώτη δόση αrixaban δινόταν 12 έως 24 ώρες μετά την

εγχείρηση, ενώ η χορήγηση ενοξαπαρίνης ξεκινούσε 9 έως 15 ώρες πριν την εγχείρηση. Τόσο το αrixaban όσο και η ενοξαπαρίνη δίνονταν για 32-38 ημέρες στη μελέτη ADVANCE-3 και για 10-14 ημέρες στη μελέτη ADVANCE-2.

Βάσει του ιατρικού ιστορικού των ασθενών στον υπό μελέτη πληθυσμό των μελετών ADVANCE-3 και ADVANCE-2 (8.464 ασθενείς), το 46% είχε υπέρταση, το 10% είχε υπερλιπιδαιμία, το 9% είχε διαβήτη και το 8% είχε στεφανιαία νόσο.

Το αrixaban ήταν στατιστικά ανώτερο στη μείωση του κύριου καταληκτικού σημείου, ένα σύνθετο όλων των επεισοδίων ΦΘΕ/θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας και του καταληκτικού σημείου της μείζονος ΦΘΕ, ένα σύνθετο εγγύς εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), μη θανατηφόρου Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ) και θανάτου που σχετίζεται με ΦΘΕ σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη στην εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης τόσο του ισχίου όσο και του γόνατος (βλέπε Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα από Κύριες Μελέτες Φάσης III

Μελέτη	ADVANCE-3 (ισχίο)			ADVANCE-2 (γόνατο)		
	Αrixaban 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Ενοξαπαρί νη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Τιμή p	Αrixaban 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	Ενοξαπαρί νη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	τιμή p
Συνολική ΦΘΕ/θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας						
Αριθμός περιστατικών/ υποκειμένων Αναλογία Περιστατικού	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	< 0,00 01	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,000 1
Σχετικός Κίνδυνος 95% CI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Μείζων ΦΘΕ						
Αριθμός περιστατικών/ υποκειμένων Αναλογία Περιστατικού	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
Σχετικός Κίνδυνος 95% CI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

Τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, το σύνθετο της μείζονος και της κλινικά σημαντικής μη μείζονος (ΚΣΜΜ) αιμορραγίας, καθώς και της συνολικής αιμορραγίας έδειξαν παρόμοια ποσοστά για τους ασθενείς υπό θεραπεία με αrixaban 2,5 mg σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη 40 mg (βλέπε Πίνακα 5). Σε όλα τα κριτήρια ως προς την αιμορραγία συμπεριλήφθηκε η αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα ως προς την αιμορραγία από Κύριες Μελέτες Φάσης ΙΙΙ*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Αrixaban 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Αrixaban 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 12 ± 2 ημέρες
Σύνολο υπό θεραπεία	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Περίοδος Θεραπείας¹				
Μείζων	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Θανατηφόρος	0	0	0	0
Κύρια + ΚΣΜΜ	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Όλες	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Μετεγχειρητική περίοδος θεραπείας²				
Μείζων	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Θανατηφόρος	0	0	0	0
Κύρια + ΚΣΜΜ	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Όλες	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Σε όλα τα κριτήρια ως προς την αιμορραγία συμπεριλήφθηκε η αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης

¹ Περιλαμβάνει περιστατικά που συνέβησαν μετά την πρώτη δόση ενοξαπαρίνης (πριν την εγχείρηση)

² Περιλαμβάνει περιστατικά που συνέβησαν μετά την πρώτη δόση arixaban (μετά την εγχείρηση)

Οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων αιμορραγίας, αναιμίας και μη φυσιολογικών τιμών τρανσαμινασών (π.χ., επίπεδα ALT) ήταν αριθμητικά χαμηλότερες σε ασθενείς που λάμβαναν arixaban συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη σε μελέτες φάσης ΙΙ και ΙΙΙ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου και γόνατος.

Στη μελέτη εγχείρησης αποκατάστασης γόνατος, κατά την προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας, διαγνώστηκαν 4 περιστατικά πνευμονικής εμβολής στο σκέλος του arixaban έναντι κανενός περιστατικού στο σκέλος της ενοξαπαρίνης. Δεν μπορεί να δοθεί κάποια εξήγηση για αυτό τον υψηλότερο αριθμό εμφάνισης πνευμονικής εμβολής.

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM)

Συνολικά 23.799 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα (ARISTOTLE: arixaban έναντι βαρφαρίνης, AVERROES: arixaban έναντι ASA) συμπεριλαμβανομένων 11.927 που τυχαιοποιήθηκαν σε arixaban. Το πρόγραμμα σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του arixaban στην πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM) και έναν ή περισσότερους πρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως:

- προηγούμενο εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ)
- ηλικία ≥ 75 ετών
- υπέρταση
- σακχαρώδης διαβήτης
- συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία ≥ ΙΙ κατά NYHA)

MELETH ARISTOTLE

Στη μελέτη ARISTOTLE, συνολικά 18.201 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά τυφλή θεραπεία με arixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως (ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς [4,7%], βλ. παραγράφο 4.2) ή βαρφαρίνη (επιθυμητό εύρος INR 2,0-3,0), οι ασθενείς εκτέθηκαν στο φάρμακο της μελέτης για ένα μέσο χρονικό διάστημα 20 μηνών.

Η μέση ηλικία ήταν 69,1 ετών, η μέση βαθμολογία CHADS₂ ήταν 2,1 και το 18,9% των ασθενών είχαν προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Στη μελέτη, το arixaban πέτυχε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στο κύριο καταληκτικό σημείο πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού ή ισχαιμικού) και συστηματικής εμβολής (βλέπε Πίνακα 6) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη ARISTOTLE

	Arixaban N=9.120 n (%/έτος)	Βαρφαρίνη N=9.081 n (%/έτος)	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	τιμή p
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο				
Ισχαιμικό ή μη προσδιορισμένο	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Αιμορραγικό	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Συστηματική εμβολή	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη βαρφαρίνης, το διάμεσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 66%.

Το arixaban επέδειξε μείωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε όλα τα διαφορετικά επίπεδα του TTR του κέντρου. Εντός του υψηλότερου τεταρτημρίου του TTR σύμφωνα με το κεντρο, η αναλογία κινδύνου για το arixaban έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,73 (95% CI, 0,38, 1,40).

Εξετάστηκαν τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία μείζονος αιμορραγίας και θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας σε μία προκαθορισμένη στρατηγική ιεραρχικών δοκιμών για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου 1 στη μελέτη. Στατιστικά σημαντική ανωτερότητα επιτεύχθηκε επίσης στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία τόσο για τη μείζονα αιμορραγία όσο και για το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας (βλέπε Πίνακα 7). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR, τα παρατηρούμενα οφέλη του arixaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη αναφορικά με το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας μειώνονται.

Πίνακας 7: Δευτερεύοντα Καταληκτικά σημεία σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη ARISTOTLE

	Arixaban N = 9.088 n (%/έτος)	Βαρφαρίνη N = 9.052 n (%/έτος)	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	τιμή p
Αιμορραγικές Εκβάσεις				
Μείζων*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Θανατηφόρο ς	10 (0,06)	37 (0,24)		
Ενδοκράνια	52 (0,33)	122 (0,80)		
Μείζων + ΚΣΜΜ	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Όλες	2.356 (18,1)	3.060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Λοιπά Καταληκτικά Σημεία				
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Έμφραγμα μυοκαρδίου	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

* Η μείζων αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH).

Στη μελέτη ARISTOTLE, το συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν 1,8% για το arixaban και 2,6% για τη βαρφαρίνη.

Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της βαθμολογίας CHADS₂, της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και του διαβήτη ήταν σύμφωνες με τις κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη μελέτη.

Η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού και της αιμορραγίας του ορθού) ήταν 0,76%/έτος με arixaban και 0,86%/έτος με βαρφαρίνη.

Τα αποτελέσματα για τη μείζονα αιμορραγία για τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της βαθμολογίας CHADS₂, της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και του διαβήτη ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη μελέτη.

ΜΕΛΕΤΗ AVERROES

Στη μελέτη AVERROES συνολικά 5.598 ασθενείς που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ακατάλληλοι να λάβουν θεραπεία με VKA τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη arixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως (ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς [6,4%], βλέπε παράγραφο 4.2) ή ASA. Το ASA χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως σε δόση 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), ή 324 mg (6,6%) σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς εκτέθηκαν στο φάρμακο της μελέτης για ένα μέσο χρονικό διάστημα 14 μηνών.

Η μέση ηλικία ήταν 69,9 ετών, η μέση βαθμολογία CHADS₂ ήταν 2,0 και το 13,6% των ασθενών είχαν προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Στους συχνούς λόγους ακαταλληλότητας για θεραπεία με VKA στη μελέτη AVERROES περιλαμβάνονταν τα παρακάτω: η λήψη μετρήσεων του INR στα ζητούμενα διαστήματα ήταν αδύνατη/απίθανη (42,6%), ο ασθενής αρνήθηκε θεραπεία με VKA (37,4%), βαθμολογία CHADS₂ = 1 και ο γιατρός δεν συνέστησε VKA (21,3%), αναξιπιστία ασθενούς ως προς την τήρηση των οδηγιών των φαρμακευτικών προϊόντων VKA (15,0%), και δυσκολία/αναμενόμενη δυσκολία στην επικοινωνία με τον ασθενή σε περίπτωση επείγουσας αλλαγής της δόσης (11,7%).

Η μελέτη AVERROES διακόπηκε πρώιμα βάσει σύστασης από την ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων λόγω σαφών ενδείξεων μείωσης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής με ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας.

Στη μελέτη AVERROES, το συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,5% για το arixaban και 1,3% για το ASA.

Στη μελέτη, το arixaban πέτυχε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού ή ισχαιμικού ή μη προσδιορισμένου) ή συστηματικής εμβολής (βλέπε Πίνακα 8) σε σύγκριση με το ASA.

Πίνακας 8: Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη AVERROES

	Apixaban N = 2.807 n (%/έτος)	ASA N = 2.791 n (%/έτος)	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	τιμή p
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο				
Ισχαιμικό ή μη προσδιορισμένο	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Αιμορραγικό	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Συστηματική εμβολή	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή, έμφραγμα μυοκαρδίου, ή θάνατος αγγειακής αιτιολογίας*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Έμφραγμα μυοκαρδίου	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Θάνατος αγγειακής αιτιολογίας	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Αξιολογήθηκε με βάση τη στρατηγική διαδοχικών ελέγχων που σχεδιάστηκε για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου I στη μελέτη.

† Δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας μεταξύ του apixaban και του ASA (βλέπε Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη AVERROES

	Apixaban N = 2.798 n (%/έτος)	ASA N = 2.780 n (%/έτος)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	τιμή p
Μείζον*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Θανατηφόρο, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Ενδοκρανιακό, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Μείζον+ ΚΣΜΜ†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Όλα	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

*Η μείζον αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH).

† Κλινικά σημαντικό, μη μείζον

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η μελέτη EMANATE, μια πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, συμπεριέλαβε 1.500 ασθενείς οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για λιγότερες από 48 ώρες και είχε προγραμματιστεί να υποβληθούν σε καρδιομετατροπή για MBKM. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε

arixaban ή ηπαρίνη και/ή VKA για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Πραγματοποιήθηκε ηλεκτρική και/ή φαρμακολογική καρδιομετατροπή μετά από τουλάχιστον 5 δόσεις arixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως [ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)] ή τουλάχιστον 2 ώρες μετά από δόση φόρτισης 10 mg [ή δόση φόρτισης 5 mg σε επιλεγμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)], εάν απαιτείται πρωιμότερη καρδιομετατροπή. Στην ομάδα του arixaban, 342 ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης (331 ασθενείς έλαβαν τη δόση των 10 mg και 11 ασθενείς έλαβαν τη δόση των 5 mg).

Δεν παρουσιάστηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (0%) στην ομάδα του arixaban (n = 753), ενώ παρουσιάστηκαν 6 (0,80%) αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA [n = 747, σχετικός κίνδυνος (RR) 0,00, 95% CI 0,00, 0,64]. Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας προκλήθηκε σε 2 ασθενείς (0,27%) στην ομάδα του arixaban και σε 1 ασθενή (0,13%) στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα συστηματικής εμβολής.

Συμβάντα μείζονος αιμορραγίας και κλινικά σημαντικής μη μείζονος (ΚΣΜΜ) αιμορραγίας προκλήθηκαν σε 3 (0,41%) και 11 (1,50%) ασθενείς, αντίστοιχα, στην ομάδα του arixaban, σε σύγκριση με 6 (0,83%) και 13 (1,80%) ασθενείς στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA.

Αυτή η διερευνητική μελέτη κατέδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας με arixaban και ηπαρίνη και/ή VKA, στο πλαίσιο της καρδιομετατροπής.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)

Το κλινικό πρόγραμμα (AMPLIFY: arixaban έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης, AMPLIFY-EXT: arixaban έναντι εικονικού φαρμάκου) σχεδιάστηκε ώστε να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του arixaban για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ (AMPLIFY), και για την παρατεταμένη θεραπεία για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από 6 έως 12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής για ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ (AMPLIFY-EXT). Και οι δύο μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλές, πολυεθνικές δοκιμές σε ασθενείς με συμπτωματική εγγύς ΕΒΦΘ ή συμπτωματική ΠΕ. Όλα τα κύρια καταληκτικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη, τυφλοποιημένη επιτροπή.

ΜΕΛΕΤΗ AMPLIFY

Στη μελέτη AMPLIFY συνολικά 5.395 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με arixaban 10 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από arixaban 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες, ή σε θεραπεία με ενοξαπαρίνη 1 mg/kg χορηγούμενη υποδόρια δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 5 ημέρες (μέχρι INR \geq 2) και βαρφαρίνη (επιθυμητό εύρος INR 2,0-3,0) χορηγούμενη από στόματος για 6 μήνες.

Η μέση ηλικία ήταν τα 56,9 έτη και το 89,8% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε απρόκλητα επεισόδια ΦΘΕ.

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη βαρφαρίνης, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (INR 2,0-3,0) ήταν 60,9. Το arixaban έδειξε να μειώνει τα ποσοστά υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ ή θανάτου σχετιζόμενου με ΦΘΕ σε όλα τα διαφορετικά επίπεδα του TTR του κέντρου. Εντός του υψηλότερου τεταρτημόριου του TTR σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου για το arixaban έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ήταν 0,79 (95% CI, 0,39, 1,61).

Στη μελέτη, το arixaban καταδείχθηκε ως μη κατώτερο της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης στο συνδυασμένο κύριο καταληκτικό σημείο τεκμηριωμένης υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ (μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ ή μη θανατηφόρος ΠΕ) ή σχετιζόμενου με ΦΘΕ θανάτου (βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη Μελέτη AMPLIFY

	Arixaban N=2.609 n (%)	Ενοξαπαρίνη/Βαρφαρίνη N=2.635 n (%)	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)
ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
ΕΒΦΘ	20 (0,7)	33 (1,2)	
ΠΕ	27 (1,0)	23 (0,9)	
Θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ΦΘΕ ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
ΦΘΕ, θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* Μη κατώτερο σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη (τιμή p <0,0001)

Η αποτελεσματικότητα του arixaban στην αρχική θεραπεία της ΦΘΕ ήταν σταθερή μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία για ΠΕ [σχετικός κίνδυνος 0,9, 95% CI (0,5, 1,6)] ή ΕΒΦΘ [σχετικός κίνδυνος 0,8, 95% CI (0,5, 1,3)]. Η αποτελεσματικότητα σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων ηλικίας, φύλου, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), νεφρικής λειτουργίας, έκτασης του δείκτη ΠΕ, θέσης του θρόμβου ΕΒΦΘ και προηγούμενης παρεντερικής χρήσης ηπαρίνης, ήταν γενικά σταθερή.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία. Στη μελέτη, το arixaban ήταν στατιστικά ανώτερο της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας [σχετικός κίνδυνος 0,31, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (0,17, 0,55), τιμή P <0,0001] (βλέπε Πίνακα 11).

Πίνακας 11: Αποτελέσματα ως προς την αιμορραγία στη Μελέτη AMPLIFY

	Arixaban N=2.676 n (%)	Ενοξαπαρίνη/Βαρφαρίνη N=2.689 n (%)	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)
Μείζων	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Μείζων + ΚΣΜΜ	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Ελάσσων	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Όλες	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Τα ποσοστά τεκμηριωμένης μείζονος αιμορραγίας και ΚΣΜΜ αιμορραγίας σε οποιοδήποτε ανατομικό σημείο ήταν γενικά χαμηλότερα στην ομάδα του arixaban σε σύγκριση με την ομάδα της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης. Τεκμηριωμένη μείζων αιμορραγία από το γαστρεντερικό κατά ISTH παρουσιάστηκε σε 6 (0,2%) ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με arixaban και σε 17 (0,6%) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη.

ΜΕΛΕΤΗ AMPLIFY-EXT

Στη μελέτη AMPLIFY-EXT συνολικά 2.482 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με apixaban 2,5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως, apixaban 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως ή με εικονικό φάρμακο για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση 6 έως 12 μηνών αρχικής αντιπηκτικής αγωγής. Από αυτούς, 836 ασθενείς (33,7%) συμμετείχαν στη μελέτη AMPLIFY πριν την εγγραφή τους στη μελέτη AMPLIFY-EXT.

Η μέση ηλικία ήταν 56,7 έτη και το 91,7% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε απρόκλητα επεισόδια ΦΘΕ.

Στη μελέτη, και οι δύο δόσεις apixaban ήταν στατιστικά ανώτερες του εικονικού φαρμάκου ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο συμπτωματικής υποτροπιάζουσας ΦΘΕ (μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ ή μη θανατηφόρος ΠΕ) ή θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας (βλέπε Πίνακα 12).

Πίνακας 12: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη Μελέτη AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Εικονικό φάρμακο (N=829)	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apix 2,5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου	Apix 5,0 mg έναντι εικονικού φαρμάκου
	n (%)				
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [‡]	0,19 (0,11, 0,33) [‡]
ΕΒΦΘ*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ΠΕ*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)

	Apixaban	Apixaban	Εικονικό φάρμακο	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου	Apix 5,0 mg έναντι εικονικού φαρμάκου
Μη θανατηφόρος ΠΕ†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

* Τιμή $p < 0,0001$

* Για ασθενείς με περισσότερα από ένα συμβάντα να συμβάλλουν στο σύνθετο καταληκτικό σημείο, αναφέρθηκε μόνο το πρώτο συμβάν (π.χ. εάν ένας συμμετέχων παρουσίασε ΕΒΦΘ και στη συνέχεια ΠΕ, αναφέρθηκε μόνο η ΕΒΦΘ)

† Κάθε συμμετέχων μεμονωμένα μπορούσε να παρουσιάσει περισσότερα από ένα συμβάντα και να αντιπροσωπευθεί και στις δύο ταξινομήσεις

Η αποτελεσματικότητα του apixaban στην πρόληψη υποτροπής μιας ΦΘΕ διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων ηλικίας, φύλου, ΔΜΣ και νεφρικής λειτουργίας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Στη μελέτη, η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας και για τις δύο δόσεις apixaban δεν ήταν στατιστικά διαφορετική από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας + ΚΣΜΜ, ελάσσονος αιμορραγίας και όλων των αιμορραγιών μεταξύ των ομάδων apixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Πίνακα 13).

Πίνακας 13: Αποτελέσματα ως προς την αιμορραγία στη Μελέτη AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Εικονικό φάρμακο	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2,5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου	Apix 5,0 mg έναντι εικονικού φαρμάκου
		n (%)			
Μείζων	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Μείζων + ΚΣΜΜ	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Ελάσσων	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Όλες	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Τεκμηριωμένη αιμορραγία από το γαστρεντερικό κατά ISTH παρουσιάστηκε σε 1 (0,1%) ασθενή που έλαβε θεραπεία με apixaban στη δόση των 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε κανέναν ασθενή στη δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και σε 1 (0,1%) ασθενή που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Eliquis σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη φλεβική και την αρτηριακή εμβολή και θρόμβωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του arixaban είναι περίπου 50% για δόσεις μέχρι 10 mg. Το arixaban απορροφάται γρήγορα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 3 έως 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Η πρόσληψη με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη C_{max} του arixaban στη δόση των 10 mg. Το arixaban μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Το arixaban επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική με τις δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της έκθεσης για τις από του στόματος χορηγούμενες δόσεις μέχρι 10 mg. Σε δόσεις ≥ 25 mg το arixaban επιδεικνύει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διάλυση με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα. Οι παράμετροι έκθεσης στο arixaban παρουσιάζουν χαμηλή έως μέτρια μεταβλητότητα, η οποία αποτυπώνεται στην μεταξύ των ασθενών και εντός των ασθενών μεταβλητότητα της τάξης του ~20% CV και ~30% CV, αντίστοιχα.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg arixaban ως εναιώρημα 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 ml νερού, η έκθεση στο φάρμακο ήταν συγκρίσιμη με την έκθεση μετά τη χορήγηση από το στόμα 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg arixaban υπό μορφή 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 g πολτού μήλου, οι τιμές C_{max} και AUC ήταν 21% και 16% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Η μείωση της έκθεσης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου arixaban των 5 mg ως εναιώρημα σε 60 ml D5W μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, η έκθεση ήταν παρόμοια με την έκθεση που παρατηρήθηκε σε άλλες κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή υγιών ατόμων που έλαβαν από το στόμα εφάπαξ δόση 5 mg arixaban υπό μορφή δισκίου.

Δεδομένου του προβλέψιμου, αναλογικού με τη δόση, φαρμακοκινητικού προφίλ του arixaban, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί ισχύουν στις χαμηλότερες δόσεις arixaban.

Κατανομή

Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι περίπου 87%. Ο όγκος κατανομής (V_{ss}) είναι περίπου 21 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αποβολή του arixaban γίνεται μέσω πολλών οδών. Από τη δόση του arixaban που χορηγείται στον άνθρωπο, το 25% περίπου ανιχνεύτηκε υπό τη μορφή μεταβολιτών, με την πλειονότητα να ανιχνεύεται στα κόπρανα. Η νεφρική απέκκριση του arixaban ευθύνεται για το 27% περίπου της συνολικής κάθαρσης. Παρατηρήθηκε η επιπλέον συμβολή της έκκρισης μέσω των χοληφόρων και της άμεσης εντερικής απέκκρισης σε κλινικές και μη κλινικές μελέτες, αντίστοιχα.

Το arixaban έχει συνολική κάθαρση περίπου 3,3 L/ώρα και ημίσεια ζωή 12 ωρών περίπου.

Η Ο-απομεθυλίωση και η υδροξυλίωση στην 3-οξο-πιπεριδινύλο ρίζα αποτελούν τις κύριες τοποθεσίες βιομετατροπής. Το arixaban μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4/5 με μικρή συμμετοχή από τα CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 και 2J2. Το αμετάβλητο arixaban αποτελεί το βασικό σχετικό με το φάρμακο συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Το arixaban είναι ένα υπόστρωμα μεταφορικών πρωτεϊνών, P-gp και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν φάνηκε καμία επίπτωση της εξασθενημένης νεφρικής λειτουργίας στη μέγιστη συγκέντρωση του arixaban. Φάνηκε μία αύξηση στην έκθεση στο arixaban σχετιζόμενη με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως μετρήθηκε μέσω της κάθαρσης της κρεατινίνης. Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 51 – 80 mL/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 50 mL/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις του arixaban στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκαν κατά 16, 29 και 44%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του arixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του FXa.

Σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η AUC του arixaban αυξήθηκε κατά 36% όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση arixaban 5 mg αμέσως μετά την αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε άτομα με κανονική νεφρική λειτουργία. Η αιμοκάθαρση μείωσε την AUC του arixaban κατά 14% σε αυτά τα άτομα με ESRD, όταν ξεκίνησε δύο ώρες μετά από την χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης arixaban 5 mg, που αντιστοιχεί σε κάθαρση του arixaban 18 mL/λεπτό. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με arixaban.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη όπου συγκρίθηκαν 8 άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child-Pugh A 5 (n = 6) και βαθμός 6 (n = 2), και 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child Pugh B 7 (n = 6) και βαθμός 8 (n = 2), με 16 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική εφάπαξ δόσης του arixaban 5 mg δεν άλλαξαν σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Οι αλλαγές στη δράση κατά του Παράγοντα Xa και το INR ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ατόμων με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και των υγιών ατόμων.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (μεγαλύτεροι των 65 ετών) παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από τους νεότερους ασθενείς, με μέσες τιμές AUC υψηλότερες κατά 32% περίπου και καμία διαφορά στη C_{max}.

Φύλο

Η έκθεση στο arixaban ήταν περίπου 18% υψηλότερη σε γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.

Εθνική καταγωγή και φυλή

Τα αποτελέσματα όλων των μελετών φάσης I δεν έδειξαν καμία ευδιάκριτη διαφορά στη φαρμακοκινητική του arixaban μεταξύ Λευκών/Καυκάσιων, Ασιατών και Έγχρωμων/Αφρο-Αμερικάνων υποκειμένων. Τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε επίπεδο πληθυσμού ασθενών που έλαβαν arixaban ήταν γενικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα της φάσης I.

Σωματικό βάρος

Συγκριτικά με την έκθεση ατόμων με σωματικό βάρος 65 έως 85 kg σε arixaban, το σωματικό βάρος > 120 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου χαμηλότερη έκθεση και το σωματικό βάρος < 50 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου υψηλότερη έκθεση.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του arixaban στο πλάσμα και πολλά φαρμακοδυναμικά καταληκτικά σημεία (δράση κατά του FXa, INR, PT, aPTT) έχουν αξιολογηθεί μετά από τη χορήγηση ευρέος φάσματος δόσεων (0.5 – 50 mg). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του arixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα μέσω ενός γραμμικού μοντέλου. Η PK/PD σχέση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ήταν σύμφωνη με αυτή που παρουσίασαν τα υγιή υποκείμενα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, γονιμότητας και ανάπτυξη κατά την εμβρυϊκή φάση και τοξικότητα σε εφήβους.

Οι κυριότερες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν εκείνες που σχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική δράση του arixaban στις παραμέτρους πήξης του αίματος. Στις μελέτες τοξικότητας βρέθηκε μικρή έως καμία τάση αιμορραγίας. Ωστόσο, δεδομένου ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε χαμηλότερη ευαισθησία των μη κλινικών ειδών σε σχέση με τον άνθρωπο, το αποτέλεσμα αυτό πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, όταν επεκτείνεται στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη άνυδρη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη (E1518)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Alu-PVC/PVdC κυψέλες. Κουτιά των 10, 20, 60, 168 και 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Alu-PVC/PVdC διάτρητες κυψέλες μιας δόσης των 60 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαΐου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Elīquis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg arīxaban.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 102,86 mg λακτόζη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Ροζ, ωοειδή δισκία με ανάγλυφο το 894 στη μία πλευρά και το 5 στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ): ηλικία ≥ 75 ετών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση \geq II).

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.4 για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ)

Η συνιστώμενη δόση του arīxaban είναι 5 mg χορηγούμενα από του στόματος δύο φορές ημερησίως.

Μείωση της δόσης

Η συνιστώμενη δόση του arīxaban είναι 2,5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και με τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: ηλικία ≥ 80 ετών, σωματικό βάρος ≤ 60 kg, ή κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromole/L).

Η χορήγηση της θεραπείας πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)

Η συνιστώμενη δόση του arīxaban για τη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ είναι 10 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως. Σύμφωνα με τις διαθέσιμες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες, η βραχυχρόνια θεραπεία (τουλάχιστον 3 μήνες) πρέπει να βασίζεται στους παράγοντες παροδικού κινδύνου (π.χ., πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση).

Η συνιστώμενη δόση του arixaban για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ είναι 2,5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως. Όταν ενδείκνυται πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, η δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να ξεκινά μετά την ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας με arixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως ή με άλλο αντιπηκτικό, όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 1 παρακάτω (βλέπε επίσης παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1:

	Πρόγραμμα δοσολογίας	Μέγιστη ημερήσια δόση
Θεραπεία ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες	20 mg
	ακολουθούμενα από 5 mg δύο φορές ημερησίως	10 mg
Πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	2,5 mg δύο φορές ημερησίως	5 mg

Η διάρκεια της συνολικής θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παράλειψη δόσεων

Εάν παραλειφθεί μία δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει το Eliquis αμέσως και έπειτα να συνεχίσει με λήψη του φαρμάκου δύο φορές ημερησίως όπως πριν.

Αλλαγή θεραπείας

Η αλλαγή της θεραπείας από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Eliquis (και αντιστρόφως) μπορεί να γίνει στην επόμενη προγραμματισμένη δόση (βλέπε παράγραφο 4.5). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αλλαγή της θεραπείας από ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε Eliquis

Κατά τη μεταπήδηση ασθενών από θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε Eliquis, πρέπει να διακόπτεται η βαρφαρίνη ή άλλη θεραπεία με VKA και να ξεκινά το Eliquis όταν το διεθνές ομαλοποιημένο κλάσμα (INR) είναι < 2.

Αλλαγή της θεραπείας από Eliquis σε VKA

Κατά τη μεταπήδηση ασθενών από θεραπεία με Eliquis σε θεραπεία με VKA, πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση του Eliquis για τουλάχιστον 2 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με VKA. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης του Eliquis με θεραπεία VKA, πρέπει να πραγματοποιηθεί μέτρηση του INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Eliquis. Η συγχορήγηση του Eliquis με θεραπεία VKA πρέπει να συνεχιστεί έως ότου το INR να γίνει ≥ 2 .

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις:

- για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και με κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος ≤ 60 kg, απαιτείται μείωση της δόσης και περιγράφεται παραπάνω. Ελλείψει άλλων κριτηρίων για μείωση της δόσης (ηλικία, βάρος σώματος), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2):

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), το αrixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή

- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM:

- οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση αrixaban των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το αrixaban δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Eliquis αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία A ή B). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)/ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) >2 x ULN ή ολικής χολερυθρίνης \geq 1,5 x ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Ως εκ τούτου, το Eliquis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό το πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Πριν από την έναρξη του Eliquis, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

Σωματικό βάρος

Θεραπεία ΦΘΕ – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

MBKM - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός αν πληρούνται τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλέπε *Μείωση της δόσης* στην αρχή της παραγράφου 4.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Θεραπεία ΦΘΕ – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

MBKM - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός αν πληρούνται τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλέπε *Μείωση της δόσης* στην αρχή της παραγράφου 4.2).

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η χορήγηση του αrixaban μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς με MBKM, οι οποίοι μπορεί να έχουν ανάγκη για καρδιομετατροπή.

Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 5 δόσεις αrixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως [2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς οι οποίοι κρίνονται κατάλληλοι για μείωση δόσης (βλ. παραπάνω παραγράφους *Μείωση της δόσης και Νεφρική δυσλειτουργία*)] πριν από την καρδιομετατροπή, για να διασφαλιστεί η επαρκής αντιπηκτική δραστηριότητα (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν απαιτείται καρδιομετατροπή πριν να είναι δυνατή η χορήγηση 5 δόσεων arixaban, θα πρέπει να χορηγηθεί μια δόση φόρτισης 10 mg, ακολουθούμενη από χορήγηση 5 mg δύο φορές ημερησίως. Το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να μειώνεται σε δόση φόρτισης 5 mg, ακολουθούμενη από 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, εάν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για τη μείωση της δόσης (βλ. παραπάνω παραγράφους *Μείωση της δόσης* και *Νεφρική δυσλειτουργία*). Η χορήγηση της δόσης φόρτισης θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από την καρδιομετατροπή (βλ. παράγραφο 5.1).

Πριν από την καρδιομετατροπή, θα πρέπει να αναζητηθεί επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει arixaban, σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης. Οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις συστάσεις των καθιερωμένων καευθυντήριων οδηγιών για την αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Eliquis σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση

Το Eliquis πρέπει να καταπίνεται με νερό, με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία Eliquis μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως από το στόμα ως εναιώρημα σε νερό, ή σε διάλυμα δεξτρόζης 5% (D5W), ή σε χυμό μήλου ή αναμειγμένα με πολτό μήλου (βλέπε παράγραφο 5.2). Εναλλακτικά, τα δισκία Eliquis μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως μέσω ρινογραφαστρικού σωλήνα ως εναιώρημα σε 60 ml νερού ή D5W (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα θρυμματισμένα δισκία Eliquis παραμένουν σταθερά στο νερό, σε D5W, σε χυμό μήλου και σε πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 5.2)
- Βλάβη ή πάθηση εφόσον θεωρηθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μείζονα αιμορραγία. Μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη εγκεφαλική κάκωση ή κάκωση νωτιαίου μυελού, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή οφθαλμολογική επέμβαση, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι οισοφαγικοί κισοί, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό παράγοντα, π.χ., μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (MKH), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, πινάγοxaban, dabigatran κτλ.) εκτός υπό ειδικές συνθήκες αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2) ή όταν η MKH χορηγείται σε δόσεις που απαιτούνται για τη διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως συμβαίνει με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν Eliquis πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική του χρήση σε περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του Eliquis πρέπει να διακοπεί εάν προκύψει σοβαρή αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.8 και 4.9).

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με arixaban δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντι-Χα Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε arixaban μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση του Eliquis με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς ακολουθούν ταυτόχρονη θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης, ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Μετά από χειρουργική επέμβαση, δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Eliquis με άλλους αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και παθήσεις που δικαιολογούν μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών έναντι των δυνητικών κινδύνων πριν το συνδυασμό αυτής της θεραπείας με Eliquis.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η ταυτόχρονη χρήση ASA αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας με arixaban από 1,8% ανά έτος σε 3,4% ανά έτος και αύξησε το κίνδυνο αιμορραγίας με βαρφαρίνη από 2,7% ανά έτος σε 4,6% ανά έτος. Σε αυτή την κλινική μελέτη, υπήρξε περιορισμένη (2,1%) χρήση ταυτόχρονης διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, χαρακτηριζόμενοι από πολλαπλές καρδιακές και μη καρδιακές συννοσηρότητες, οι οποίοι έλαβαν ASA ή το συνδυασμό ASA και κλοπιδογρέλης, αναφέρθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH (Διεθνής Εταιρεία για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση) για το arixaban (5,13% ανά έτος) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,04% ανά έτος).

Χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου
Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά στη χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε arixaban.

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eliquis δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς, με ή χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Ως εκ τούτου η χρήση του Eliquis δεν συνιστάται σε αυτήν την κατάσταση.

Χειρουργική επέμβαση και επεμβατικές διαδικασίες

Το Eliquis πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις

για τις οποίες η πιθανότητα κλινικά σημαντικής αιμορραγίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ή για τις οποίες ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μη αποδεκτός.

Το Eliquis πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίζεται αναμένεται να είναι ελάχιστη, μη κρίσιμη στο σημείο που εμφανίζεται ή εύκολα ελεγχόμενη.

Σε περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση ή οι επεμβατικές διαδικασίες δεν μπορούν να καθυστερήσουν, απαιτείται κατάλληλη προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντα χαρακτήρα της παρέμβασης.

Η χορήγηση του Eliquis πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατό υπό την προϋπόθεση ότι το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και ότι έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση (για καρδιομετατροπή βλέπε παράγραφο 4.2).

Προσωρινή διακοπή

Η διακοπή των αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένου του Eliquis, για ενεργό αιμορραγία, εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, ή επεμβατικές διαδικασίες θέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Οι αποκλίσεις στη θεραπεία πρέπει να αποφεύγονται και εάν για οποιαδήποτε αιτία απαιτείται να διακοπεί προσωρινά η αντιπηκτική θεραπεία με Eliquis, πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατό.

Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το Eliquis δεν συνιστάται ως εναλλακτική της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή ενδέχεται να υποβληθούν σε θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του arixaban δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές συνθήκες.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του arixaban στη θεραπεία της ΕΒΦΘ, στη θεραπεία της ΠΕ και στην πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ) σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις του arixaban στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Για τη θεραπεία ΕΒΦΘ, τη θεραπεία ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min) και οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος ≤ 60 kg πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση arixaban των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.2)

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διάλυση, το arixaban δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αυξανόμενη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 5.2). Επίσης, η συγχορήγηση του Eliquis με ASA σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή εξαιτίας του πιθανά μεγαλύτερου κινδύνου αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος

Το χαμηλό σωματικό βάρος (< 60 kg) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Eliquis αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία A ή B) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ALT/AST >2 x ULN ή ολική χολερυθρίνη $\geq 1,5$ x ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Ως εκ τούτου, το Eliquis πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.2). Πριν από την έναρξη του Eliquis, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

Αλληλεπίδραση με αναστολείς τόσο του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) όσο και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Η χρήση του Eliquis δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στο arixaban στο διπλάσιο (βλέπε παράγραφο 4.5) ή περισσότερο με την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων που αυξάνουν την έκθεση στο arixaban (π.χ. σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp

Η ταυτόχρονη χρήση του Eliquis με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp (π.χ., ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της έκθεσης στο arixaban κατά ~50%. Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα και αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στη συγχορήγηση arixaban μαζί με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp σε σχέση με το arixaban μόνο του.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις (βλέπε παράγραφο 4.5):

- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM και για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή
- το arixaban δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ, καθώς η αποτελεσματικότητά μπορεί να είναι υποβαθμισμένη.

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι εξετάσεις πήξης του αίματος [π.χ. χρόνος προθρομβίνης (PT), INR και χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT)] επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από το μηχανισμό δράσης του arixaban. Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Eliquis περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gr

Η συγχορήγηση του arixaban με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα), έναν ισχυρό αναστολέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, οδήγησε σε αύξηση κατά 2 φορές της μέσης AUC του arixaban και σε αύξηση κατά 1,6 φορές της μέσης C_{max} του arixaban.

Η χρήση του Eliquis δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι δραστικές ουσίες οι οποίες δεν θεωρούνται ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, (π.χ., διλτιαζέμη, ναπροξένη, κλαριθρομυκίνη, αμιδοαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη) αναμένεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση του arixaban στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του arixaban όταν συγχορηγείται με παράγοντες που δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gr. Για παράδειγμα, η διλτιαζέμη (360 mg μία φορά την ημέρα), η οποία θεωρείται μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας της P-gr, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC του arixaban και σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max} . Η ναπροξένη (500 mg, εφάπαξ δόση), ένας αναστολέας της P-gr αλλά όχι του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της C_{max} του arixaban, αντίστοιχα. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg, δύο φορές την ημέρα), ένας αναστολέας της P-gr και ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,6 φορές και κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και της C_{max} του arixaban, αντίστοιχα.

Επαγωγείς των CYP3A4 και P-gr

Η συγχορήγηση του arixaban με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, οδήγησε σε μείωση κατά προσέγγιση της τάξης του 54% και 42% της μέσης AUC και C_{max} του arixaban, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση του arixaban με άλλους ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gr (π.χ., φαιντοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται επίσης να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων του arixaban στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του arixaban κατά την συγχορηγούμενη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα, ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM και για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ. Το arixaban δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά, αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων, SSRIs/SNRIs και ΜΣΑΦ

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μετά από συνδυασμό χορήγησης ενοξαπαρίνης (40 mg εφάπαξ δόση) και αrixaban (5 mg εφάπαξ δόση), παρατηρήθηκε συνεργιστικό αποτέλεσμα στη δράση του αντι- Xa Παράγοντα.

Δεν αποδείχθηκαν φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το αrixaban συγχωρηγήθηκε με ASA 325 mg μία φορά ημερησίως.

Η συγχωρήγηση του αrixaban με κλοπιδογρέλη (75 mg μία φορά ημερησίως) ή με συνδυασμό κλοπιδογρέλης 75 mg και ASA 162 mg μία φορά ημερησίως, ή με πρασουγρέλη (60 mg ακολουθούμενα από 10 mg μία φορά ημερησίως) σε μελέτες Φάσης I, δεν έδειξε κάποια σχετική αύξηση σε εξετάσεις πρότυπου χρόνου αιμορραγίας, ή περαιτέρω αναστολή της συγκόλλησης αιμοπεταλίων συγκριτικά με τη χορήγηση αντ αιμοπεταλιακών παραγόντων χωρίς αrixaban. Οι αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος (PT, INR, και aPTT) ήταν σε συμφωνία με τις επιδράσεις του αrixaban μεμονωμένα.

Η ναπροξένη (500 mg), ένας αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της C_{max} του αrixaban, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αντίστοιχες αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος για το αrixaban. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην επίδραση της ναπροξένης στην προκαλούμενη από αραχιδονικό οξύ συγκόλληση των αιμοπεταλίων ούτε κλινικά σημαντική επιμήκυνση του χρόνου αιμορραγίας μετά τη συγχωρήγηση αrixaban και ναπροξένης.

Παρά την ύπαρξη αυτών των ευρημάτων, μπορεί να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση όταν αντ αιμοπεταλιακοί παράγοντες συγχωρηγούνται με αrixaban. Το Eliquis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με SSRIs/SNRIs ή ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) καθώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αυξάνουν συνήθως τον κίνδυνο αιμορραγίας. Αναφέρθηκε σημαντική αύξηση στον κίνδυνο αιμορραγίας με τον τριπλό συνδυασμό αrixaban, ASA και κλοπιδογρέλης σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν συνιστάται συγχωρήγηση του με φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με σοβαρή αιμορραγία όπως: θρομβολυτικούς παράγοντες, ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, θειενοπυριδίνες (π.χ. κλοπιδογρέλη), διπυριδαμόλη, δεξτράνη και σουλφινοπυραζόνη.

Άλλες συγχωρηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το αrixaban συγχωρηγήθηκε με ατενολόλη ή φαμοτιδίνη. Η συγχωρήγηση του αrixaban 10 mg με ατενολόλη 100 mg δεν επέφερε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του αrixaban. Μετά την χορήγηση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων μαζί, η μέση AUC και C_{max} για το αrixaban ήταν χαμηλότερη κατά 15% και κατά 18% σε σχέση με την περίπτωση που χορηγήθηκε μόνο του. Η χορήγηση του αrixaban 10 mg με φαμοτιδίνη 40 mg δεν είχε επίδραση στην AUC ή τη C_{max} του αrixaban.

Επίδραση του αrixaban σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

In vitro μελέτες του αrixaban δεν έδειξαν ανασταλτική επίδραση στη δράση των CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ή CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) ενώ παρατηρήθηκε στους ασθενείς αδύναμη ανασταλτική επίδραση της δράσης του CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) σε συγκεντρώσεις που είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Το αrixaban δεν επέφερε επαγωγή των CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 σε συγκέντρωση μέχρι τα 20 μM . Συνεπώς, το αrixaban δεν αναμένεται να τροποποιήσει τη μεταβολική κάθαρση των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα. Το αrixaban δεν είναι σημαντικός αναστολέας της P-gp.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, όπως περιγράφεται παρακάτω, το arifaxaban δεν άλλαξε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, της ναπροξένης ή της ατενολόλης.

Διγοξίνη

Η συγχορήγηση του arifaxaban (20 mg μία φορά ημερησίως) με διγοξίνη (0,25 mg μία φορά ημερησίως), ένα υπόστρωμα της P-gr, δεν επηρέασε την AUC ή τη C_{max} της διγοξίνης. Επομένως, το arifaxaban δεν αναστέλλει την μεσολαβούμενη από την P-gr μετακίνηση του υποστρώματος.

Ναπροξένη

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσεων arifaxaban (10 mg) και ναπροξένης (500 mg), ένα συχνά χρησιμοποιούμενο ΜΣΑΦ, δεν επέφερε καμία επίπτωση στην AUC ή τη C_{max} της ναπροξένης.

Ατενολόλη

Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης arifaxaban (10 mg) και ατενολόλης (100 mg), ένας συνηθισμένος β-αποκλειστής, δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική της ατενολόλης.

Ενεργός άνθρακας

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μειώνει την έκθεση στο arifaxaban (βλέπε παράγραφο 4.9).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του arifaxaban σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Το arifaxaban δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το arifaxaban ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του arifaxaban στο γάλα. Στο γάλα αρουραίων βρέθηκε υψηλή αναλογία γάλακτος – μητρικού πλάσματος (κατά προσέγγιση C_{max} 8, κατά προσέγγιση AUC 30), πιθανά λόγω της ενεργής μετακίνησης μέσα στο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογννήτα και βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με arifaxaban.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε arifaxaban δεν έχουν δείξει κάποια επίδραση στη γονιμότητα. (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Eliquis δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του arifaxaban έχει εξετασθεί σε 7 κλινικές μελέτες Φάσης III που συμπεριελάμβαναν περισσότερους από 15.000 ασθενείς: πάνω από 11.000 ασθενείς στις μελέτες MBKM και πάνω από 4.000 ασθενείς στις μελέτες θεραπείας ΦΘΕ (θεραπεία ΦΘΕ), για μέση συνολική έκθεση 1,7 ετών και 221 ημερών, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιμορραγία, μώλωπες, επίσταξη και αιμάτωμα (βλέπε Πίνακα 2 για το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων και τις συχνότητες ανά ένδειξη).

Στις μελέτες MBKM, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το αrixaban ήταν 24,3% στη μελέτη με αrixaban έναντι βαρφαρίνης και 9,6% στη μελέτη με αrixaban έναντι ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Στη μελέτη με αrixaban έναντι βαρφαρίνης, η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και του ορθού) με αrixaban ήταν 0,76%/έτος. Η επίπτωση ISTH μείζονος ενδοφθάλμιας αιμορραγίας με αrixaban ήταν 0,18%/έτος.

Στις μελέτες θεραπείας της ΦΘΕ, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το αrixaban ήταν 15,6% στη μελέτη με αrixaban έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης και 13,3% στη μελέτη με αrixaban έναντι εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 2 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατατάσσονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) για MBKM και θεραπεία ΦΘΕ, αντίστοιχα.

Πίνακας 2

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (MBKM)	Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>		
Αναιμία	Συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>		
Υπερευαισθησία, αλλεργικό οίδημα και αναφυλαξία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές*
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>		
Εγκεφαλική αιμορραγία [†]	Όχι συχνές	Σπάνιες
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>		
Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)	Συχνές	Όχι συχνές
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>		
Αιμορραγία, αιμάτωμα	Συχνές	Συχνές
Υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης που προκαλείται από θεραπευτικούς χειρισμούς)	Συχνές	Όχι συχνές
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	Όχι συχνές	Μη γνωστές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		
Επίσταξη	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του αναπνευστικού	Σπάνιες	Σπάνιες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (MBKM)	Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>		
Ναυτία	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του γαστρεντερικού	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του στόματος	Όχι συχνές	Συχνές
Αιματοχεσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού, ουλορραγία	Συχνές	Συχνές
Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Σπάνιες	Μη γνωστές
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>		
Μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Όχι συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		
Δερματικό εξάνθημα	Όχι συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>		
Αιμορραγία μύος	Σπάνιες	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>		
Αιματουρία	Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>		
Μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία, αιμορραγία ουρογεννητικής οδού	Όχι συχνές	Συχνές
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>		
Αιμορραγία στη θέση εφαρμογής	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>		
Μικροσκοπική λανθάνουσα αιμορραγία παρούσα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>		
Μώλωπας	Συχνές	Συχνές

<u>Κατηγορία οργανικού συστήματος</u>	Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (MBKM)	Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)
Αιμορραγία μετά από θεραπευτικό χειρισμό (συμπεριλαμβανομένου αιματώματος μετά από θεραπευτικό χειρισμό, αιμορραγίας τραύματος, αιματώματος των αγγείων στη θέση παρακέντησης και αιμορραγίας στη θέση του καθετήρα), έκκριση από τραύμα, αιμορραγία στη θέση τομής (συμπεριλαμβανομένου του αιματώματος στη θέση τομής), εγχειρητική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Μετατραυματική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές

* Δεν υπήρξαν περιστατικά γενικευμένου κνησμού σε CV185057 (μακροχρόνια πρόληψη ΦΘΕ)

† Ο όρος «Εγκεφαλική αιμορραγία» εμπεριέχει όλες τις ενδοκρανιακές ή τις ενδορραχιαίες αιμορραγίες (δηλαδή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αιμορραγία του κελύφους, της παρεγκεφαλίδας, ενδοκοιλιακή ή υποσκληρίδια αιμορραγία).

Η χρήση του Eliquis ενδέχεται να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο φανεράς ή κρυφής αιμορραγίας από οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα θα ποικίλουν ανάλογα με την τοποθεσία και το βαθμό ή την επέκταση της αιμορραγίας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει αντίδοτο για το Eliquis. Η υπερδοσολογία του arixaban ενδέχεται να προκαλέσει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Στην περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να διερευνηθεί η πηγή της αιμορραγίας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης της κατάλληλης θεραπείας, π.χ. χειρουργική αιμόσταση ή μετάγγιση φρέσκου παγωμένου πλάσματος.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, το από του στόματος χορηγούμενο arixaban σε υγιή άτομα σε δόσεις των 50 mg ημερησίως για 3 έως 7 ημέρες (25 mg δύο φορές ημερησίως (bid) για 7 ημέρες ή 50 mg μια φορά ημερησίως (od) για 3 ημέρες) δεν επέφερε καμία κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα 2 και 6 ώρες μετά την κατάποση δόσης 20 mg arixaban μείωσε τη μέση AUC του arixaban κατά 50% και 27% αντίστοιχα και δεν είχε καμία επίδραση στη C_{max}. Η μέση ημίσεια ζωή του arixaban μειώθηκε από 13,4 ώρες όταν το arixaban χορηγήθηκε μεμονωμένα σε 5,3 ώρες και 4,9 ώρες αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ενεργός άνθρακας 2 και 6 ώρες μετά το arixaban. Συνεπώς, η χορήγηση ενεργού άνθρακα θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με arixaban ή της τυχαίας κατάποσης.

Εάν δεν μπορεί να ελεγχθεί μέσω των παραπάνω μέτρων η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπυκνωμάτων του συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa. Η αναστροφή των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του Eliquis, όπως αποδείχτηκε από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, ήταν έκδηλη στο τέλος της έγχυσης και έφτασε στις αρχικές τιμές εντός 4 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης ενός PCC 4 παραγόντων με έγχυση 30 λεπτών σε υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση προϊόντων PCC 4 παραγόντων για την αναστροφή της αιμορραγίας σε άτομα που έχουν λάβει το Eliquis. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει εμπειρία ως προς τη χρήση ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa σε άτομα που λαμβάνουν arixaban. Θα μπορούσε να εξεταστεί η περίπτωση επαναχορήγησης ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να γίνει τιτλοποίηση ανάλογα με την εξέλιξη της αιμορραγίας.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η γνωμοδότηση ενός ειδικού σε θέματα πηκτικότητας στην περίπτωση μείζονος αιμορραγίας.

Η αιμοκάθαρση μείωσε την AUC του arixaban κατά 14% σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), όταν χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση arixaban 5 mg από το στόμα. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με arixaban.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF02

Μηχανισμός δράσης

Το arixaban είναι ένας ισχυρός, από του στόματος χορηγούμενος, αναστρέψιμος, άμεσος και ιδιαίτερα επιλεκτικός αναστολέας του ενεργού κέντρου του παράγοντα Xa. Δεν απαιτείται αντιθρομβίνη III για την αντιθρομβωτική δράση. Το arixaban αναστέλλει τον ελεύθερο και τον δεσμευμένο στο θρόμβο παράγοντα Xa και τη δράση της προθρομβινάσης. Το arixaban δεν έχει άμεσες επιδράσεις στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, αλλά αναστέλλει έμμεσα την προκαλούμενη από την θρομβίνη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Αναστέλλοντας τον παράγοντα Xa, το arixaban προλαμβάνει τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβου. Προκλινικές μελέτες του arixaban σε πειραματικά μοντέλα έχουν αποδείξει αντιθρομβωτική δράση στην πρόληψη της αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης σε προστατευτικές για την αιμόσταση δόσεις.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του arixaban αντικατοπτρίζουν τον μηχανισμό δράσης του (αναστολή του FXa). Ως αποτέλεσμα της αναστολής του FXa, το arixaban επιμηκύνει τους χρόνους σε εξετάσεις πήξης του αίματος όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT), το INR και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας. Δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του arixaban. Στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, το arixaban μείωσε το ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης, έναν δείκτη μέτρησης της παραγωγής θρομβίνης στο ανθρώπινο πλάσμα.

Έχει αποδειχθεί επίσης η δράση του arixaban κατά του FXa μέσω της μείωσης της ενζυμικής δράσης του παράγοντα Xa σε πολλαπλά εμπορικά δείγματα αντι-FXa, ωστόσο τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των δειγμάτων. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές είναι διαθέσιμα μόνο για την Rotachrom[®] Hepatin χρωμογόνο δοκιμασία. Η δράση κατά του FXa παρουσιάζει μία στενή άμεση γραμμική σχέση με τη συγκέντρωση του arixaban στο πλάσμα, η οποία φτάνει στις μέγιστες τιμές τη στιγμή των μέγιστων συγκεντρώσεων του arixaban στο πλάσμα. Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του arixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του FXa είναι σχεδόν γραμμική σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων arixaban.

Ο Πίνακας 3 παρακάτω δείχνει την προβλεπόμενη έκθεση σε σταθερή κατάσταση και τη δράση κατά του Παράγοντα Χα. Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αrixaban για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 1,7-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αrixaban για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ ή για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 2,2-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα.

Πίνακας 3: Προβλεπόμενη Έκθεση σε Αrixaban σε σταθερή κατάσταση και Δράση Κατά του Χα

	Arix. C_{max} (ng/mL)	Arix. C_{min} (ng/mL)	Μέγιστη Δράση Arix. Κατά του Χα (IU/mL)	Ελάχιστη Δράση Arix. Κατά του Χα (IU/mL)
	Διάμεσος [5 ^ο , 95 ^ο Εκατοστημόριο]			
<i>Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής: MBKM</i>				
2,5 mg δις ημερησίως*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg δις ημερησίως	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)</i>				
2,5 mg δις ημερησίως	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg δις ημερησίως	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg δις ημερησίως	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

*Πληθυσμός προσαρμοσμένης δόσης, βάσει 2 εκ των 3 κριτηρίων μείωσης δόσης στη μελέτη ARISTOTLE.

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με αrixaban δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντί-Χα Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε αrixaban μπορεί να βοηθήσει στη ενημέρωση κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM)

Συνολικά 23.799 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα (ARISTOTLE: αrixaban έναντι βαρφαρίνης AVERROES: αrixaban έναντι ASA) συμπεριλαμβανομένων 11.927 που τυχαιοποιήθηκαν σε αrixaban. Το πρόγραμμα σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του αrixaban στην πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM) και έναν ή περισσότερους πρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως:

- προηγούμενο εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA)
- ηλικία ≥ 75 ετών
- υπέρταση
- σακχαρώδης διαβήτης
- συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία \geq II κατά NYHA)

MELETH ARISTOTLE

Στη μελέτη ARISTOTLE, συνολικά 18.201 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά τυφλή θεραπεία με αrixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως (ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς [4,7%], βλέπε παράγραφο 4.2) ή βαρφαρίνη (επιθυμητό εύρος INR 2,0-3,0), οι ασθενείς εκτέθηκαν

στο φάρμακο της μελέτης για ένα μέσο χρονικό διάστημα 20 μηνών.

Η μέση ηλικία ήταν 69,1 ετών, η μέση βαθμολογία CHADS₂ ήταν 2,1 και το 18,9 % των ασθενών είχαν προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Στη μελέτη, το αrixaban πέτυχε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στο κύριο καταληκτικό σημείο πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού ή ισχαιμικού) και συστηματικής εμβολής (βλέπε Πίνακα 4) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη ARISTOTLE

	Arixaban N=9.120 n (%/έτος)	Βαρφαρίνη N=9.081 n (%/έτος)	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	τιμή p
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο				
Ισχαιμικό ή μη προσδιορισμένο	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Αιμορραγικό	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Συστηματική εμβολή	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη βαρφαρίνης, το διάμεσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 66%.

Το αrixaban επέδειξε μείωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε όλα τα διαφορετικά επίπεδα του TTR του κέντρου. Εντός του υψηλότερου τεταρτημρίου του TTR σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου για το αrixaban έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,73 (95% CI, 0,38, 1,40).

Εξετάστηκαν τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία μείζονος αιμορραγίας και θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας σε μία προκαθορισμένη στρατηγική ιεραρχικών δοκιμών για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου 1 στη μελέτη. Στατιστικά σημαντική ανωτερότητα επιτεύχθηκε επίσης στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία τόσο για τη μείζονα αιμορραγία όσο και για το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας (βλέπε Πίνακα 5). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR, τα παρατηρούμενα οφέλη του αrixaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη αναφορικά με το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας μειώνονται.

Πίνακας 5: Δευτερεύοντα Καταληκτικά σημεία σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη ARISTOTLE

	Arixaban N = 9.088 n (%/έτος)	Βαρφαρίνη N = 9.052 n (%/έτος)	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	τιμή p
Αιμορραγικές Εκβάσεις				
Μείζων*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Θανατηφόρα	10 (0,06)	37 (0,24)		
Ενδοκράνια	52 (0,33)	122 (0,80)		
Μείζων + ΚΣΜΜ†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Όλες	2.356 (18,1)	3.060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Λοιπά Καταληκτικά Σημεία				
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Έμφραγμα μυοκαρδίου	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

* Η μείζων αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH).

[†] Κλινικά Σημαντικής Μη Μείζονος.

Στη μελέτη ARISTOTLE, το συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,8% για το arixaban και 2,6% για τη βαρφαρίνη.

Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της βαθμολογίας CHADS₂, της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και του διαβήτη ήταν σύμφωνες με τις κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη μελέτη.

Η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού και της αιμορραγίας του ορθού) ήταν 0,76%/έτος με arixaban και 0,86%/έτος με βαρφαρίνη.

Τα αποτελέσματα για τη μείζονα αιμορραγία για τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της βαθμολογίας CHADS₂, της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και του διαβήτη ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη μελέτη.

MELETH AVERROES

Στη μελέτη AVERROES συνολικά 5.598 ασθενείς που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ακατάλληλοι να λάβουν θεραπεία με VKA τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη arixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως (ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς [6,4%], βλέπε παράγραφο 4.2) ή ASA. Το ASA χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως σε δόση 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), ή 324 mg (6,6%) σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς εκτέθηκαν στο φάρμακο της μελέτης για ένα μέσο χρονικό διάστημα 14 μηνών. Η μέση ηλικία ήταν 69,9 ετών, η μέση βαθμολογία CHADS₂ ήταν 2,0 και το 13,6% των ασθενών είχαν προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Στους συχνούς λόγους ακαταλληλότητας για θεραπεία με VKA στη μελέτη AVERROES περιλαμβάνονταν τα παρακάτω: η λήψη μετρήσεων του INR στα ζητούμενα διαστήματα ήταν αδύνατη/απίθανη (42,6%), ο ασθενής αρνήθηκε θεραπεία με VKA (37,4%), βαθμολογία CHADS₂ = 1 και ο γιατρός δεν συνέστησε VKA (21,3%), αναξιοπιστία ασθενούς ως προς την τήρηση των οδηγιών των φαρμακευτικών προϊόντων VKA (15,0%), και δυσκολία/αναμενόμενη δυσκολία στην επικοινωνία με τον ασθενή σε περίπτωση επείγουσας αλλαγής της δόσης (11,7%).

Η μελέτη AVERROES διακόπηκε πρώιμα βάσει σύστασης από την ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων λόγω σαφών ενδείξεων μείωσης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής με ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας.

Στη μελέτη AVERROES, το συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,5% για το arixaban και 1,3% για το ASA.

Στη μελέτη, το arixaban πέτυχε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού ή ισχαιμικού ή μη προσδιορισμένου) ή συστηματικής εμβολής (βλέπε Πίνακα 6) σε σύγκριση με το ASA.

Πίνακας 6: Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη AVERROES

	Apixaban N = 2.807 n (%/έτος)	ASA N = 2.791 n (%/έτος)	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	τιμή p
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο				
Ισχαιμικό ή μη προσδιορισμένο	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Αιμορραγικό	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Συστηματική εμβολή	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή, έμφραγμα μυοκαρδίου, ή θάνατος αγγειακής αιτιολογίας*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Έμφραγμα μυοκαρδίου	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Θάνατος αγγειακής αιτιολογίας	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Αξιολογήθηκε με βάση τη στρατηγική διαδοχικών ελέγχων που σχεδιάστηκε για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου I στη μελέτη.

† Δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας μεταξύ του apixaban και του ASA (βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7: Αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη AVERROES

	Apixaban N = 2.798 n (%/έτος)	ASA N = 2.780 n (%/έτος)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	τιμή p
Μείζον*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Θανατηφόρα, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Ενδοκρανιακά, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Μείζον + ΚΣΜΜ†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Όλα	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

*Η μείζων αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH).

† Κλινικά Σημαντικής Μη Μείζονος.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η μελέτη EMANATE, μια πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, συμπεριέλαβε 1.500 ασθενείς οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για λιγότερες από 48 ώρες και είχε προγραμματιστεί να υποβληθούν σε καρδιομετατροπή για MBKM. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε apixaban ή ηπαρίνη και/ή VKA για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Πραγματοποιήθηκε ηλεκτρική και/ή φαρμακολογική καρδιομετατροπή μετά από τουλάχιστον 5 δόσεις apixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως [ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)] ή

τουλάχιστον 2 ώρες μετά από δόση φόρτισης 10 mg [ή δόση φόρτισης 5 mg σε επιλεγμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)], εάν απαιτείται πρωιμότερη καρδιομετατροπή. Στην ομάδα του arixaban, 342 ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης (331 ασθενείς έλαβαν τη δόση των 10 mg και 11 ασθενείς έλαβαν τη δόση των 5 mg).

Δεν παρουσιάστηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (0%) στην ομάδα του arixaban (n = 753), ενώ παρουσιάστηκαν 6 (0,80%) αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA [n = 747, σχετικός κίνδυνος (RR) 0,00, 95% CI 0,00, 0,64]. Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας προκλήθηκε σε 2 ασθενείς (0,27%) στην ομάδα του arixaban και σε 1 ασθενή (0,13%) στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα συστηματικής εμβολής.

Συμβάντα μείζονος αιμορραγίας και κλινικά σημαντικής μη μείζονος (ΚΣΜΜ) αιμορραγίας προκλήθηκαν σε 3 (0,41%) και 11 (1,50%) ασθενείς, αντίστοιχα, στην ομάδα του arixaban, σε σύγκριση με 6 (0,83%) και 13 (1,80%) ασθενείς στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA.

Αυτή η διερευνητική μελέτη κατέδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας με arixaban και ηπαρίνη και/ή VKA, στο πλαίσιο της καρδιομετατροπής.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)

Το κλινικό πρόγραμμα (AMPLIFY: arixaban έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης, AMPLIFY-EXT: arixaban έναντι εικονικού φαρμάκου) σχεδιάστηκε ώστε να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του arixaban για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ (AMPLIFY), και για την παρατεταμένη θεραπεία για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από 6 έως 12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής για ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ (AMPLIFY-EXT). Και οι δύο μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλές, πολυεθνικές δοκιμές σε ασθενείς με συμπτωματική εγγύς ΕΒΦΘ ή συμπτωματική ΠΕ. Όλα τα κύρια καταληκτικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη, τυφλοποιημένη επιτροπή.

ΜΕΛΕΤΗ AMPLIFY

Στη μελέτη AMPLIFY συνολικά 5.395 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με arixaban 10 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από arixaban 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες, ή σε θεραπεία με ενοξαπαρίνη 1 mg/kg χορηγούμενη υποδόρια δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 5 ημέρες (μέχρι INR \geq 2) και βαρφαρίνη (επιθυμητό εύρος INR 2,0-3,0) χορηγούμενη από στόματος για 6 μήνες.

Η μέση ηλικία ήταν τα 56,9 έτη και το 89,8% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε απρόκλητα επεισόδια ΦΘΕ. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη βαρφαρίνης, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (INR 2,0-3,0) ήταν 60,9. Το arixaban έδειξε να μειώνει τα ποσοστά υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ ή θανάτου σχετιζόμενου με ΦΘΕ σε όλα τα διαφορετικά επίπεδα του TTR του κέντρου. Εντός του υψηλότερου τεταρτημόριου του TTR σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου για το arixaban έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ήταν 0,79 (95% CI, 0,39, 1,61).

Στη μελέτη, το arixaban καταδείχθηκε ως μη κατώτερο της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης στο συνδυασμένο κύριο καταληκτικό σημείο τεκμηριωμένης υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ (μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ ή μη θανατηφόρος ΠΕ) ή σχετιζόμενου με ΦΘΕ θανάτου (βλέπε Πίνακα 8).

Πίνακας 8: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη Μελέτη AMPLIFY

	Apixaban N=2.609 n (%)	Ενοξαπαρίνη/Βαρφαρίνη N=2.635 n (%)	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)
ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
ΕΒΦΘ	20 (0,7)	33 (1,2)	
ΠΕ	27 (1,0)	23 (0,9)	
Θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ΦΘΕ ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
ΦΘΕ, θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* Μη κατώτερο σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη (τιμή $p < 0,0001$)

Η αποτελεσματικότητα του apixaban στην αρχική θεραπεία της ΦΘΕ ήταν σταθερή μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία για ΠΕ [σχετικός κίνδυνος 0,9, 95% CI (0,5, 1,6)] ή ΕΒΦΘ [σχετικός κίνδυνος 0,8, 95% CI (0,5, 1,3)]. Η αποτελεσματικότητα σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων ηλικίας, φύλου, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), νεφρικής λειτουργίας, έκτασης του δείκτη ΠΕ, θέσης του θρόμβου ΕΒΦΘ και προηγούμενης παρεντερικής χρήσης ηπαρίνης, ήταν γενικά σταθερή.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία. Στη μελέτη, το apixaban ήταν στατιστικά ανώτερο της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας [σχετικός κίνδυνος 0,31, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (0,17, 0,55), τιμή $P < 0,0001$] (βλέπε Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Αποτελέσματα ως προς την αιμορραγία στη Μελέτη AMPLIFY

	Apixaban N=2.676 n (%)	Ενοξαπαρίνη/Βαρφαρίνη N=2.689 n (%)	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)
Μείζων	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Μείζων + ΚΣΜΜ	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Ελάσσων	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Όλες	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Τα ποσοστά τεκμηριωμένης μείζονος αιμορραγίας και ΚΣΜΜ αιμορραγίας σε οποιοδήποτε ανατομικό σημείο ήταν γενικά χαμηλότερα στην ομάδα του apixaban σε σύγκριση με την ομάδα της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης. Τεκμηριωμένη μείζων αιμορραγία από το γαστρεντερικό κατά ISTH παρουσιάστηκε σε 6 (0,2%) ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με apixaban και σε 17 (0,6%) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη.

ΜΕΛΕΤΗ AMPLIFY-EXT

Στη μελέτη AMPLIFY-EXT συνολικά 2.482 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με apixaban 2,5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως, apixaban 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως ή με εικονικό φάρμακο για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση 6 έως 12 μηνών αρχικής αντιπηκτικής αγωγής. Από αυτούς, 836 ασθενείς (33,7%) συμμετείχαν στη μελέτη AMPLIFY πριν την εγγραφή τους στη μελέτη AMPLIFY-EXT. Η μέση ηλικία ήταν 56,7 έτη και το 91,7% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε απρόκλητα επεισόδια ΦΘΕ.

Στη μελέτη, και οι δύο δόσεις apixaban ήταν στατιστικά ανώτερες του εικονικού φαρμάκου ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο συμπτωματικής υποτροπιάζουσας ΦΘΕ (μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ ή μη θανατηφόρος ΠΕ) ή θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας (βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη Μελέτη AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Εικονικό φάρμακο	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apix 2,5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου	Apix 5,0 mg έναντι εικονικού φαρμάκου
	n (%)				
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [‡]	0,19 (0,11, 0,33) [‡]
ΕΒΦΘ*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ΠΕ*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Μη θανατηφόρος ΠΕ [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

‡ Τιμή $p < 0,0001$

*Για ασθενείς με περισσότερα από ένα συμβάντα να συμβάλλουν στο σύνθετο καταληκτικό σημείο, αναφέρθηκε μόνο το πρώτο συμβάν (π.χ., εάν ένας συμμετέχων παρουσίασε ΕΒΦΘ και στη συνέχεια ΠΕ, αναφέρθηκε μόνο η ΕΒΦΘ)

†Κάθε συμμετέχων μεμονωμένα μπορούσε να παρουσιάσει περισσότερα από ένα συμβάντα και να αντιπροσωπευθεί και στις δύο ταξινομήσεις

Η αποτελεσματικότητα του arixaban στην πρόληψη υποτροπής μιας ΦΘΕ διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων ηλικίας, φύλου, ΔΜΣ και νεφρικής λειτουργίας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Στη μελέτη, η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας και για τις δύο δόσεις arixaban δεν ήταν στατιστικά διαφορετική από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας + ΚΣΜΜ, ελάσσονος αιμορραγίας και όλων των αιμορραγιών μεταξύ των ομάδων arixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Πίνακα 11).

Πίνακας 11: Αποτελέσματα ως προς την αιμορραγία στη Μελέτη AMPLIFY-EXT

	Arixaban		Εικονικό φάρμακο (N=826)	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		Apix 2,5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου	Apix 5,0 mg έναντι εικονικού φαρμάκου
		n (%)			
Μείζων	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Μείζων + ΚΣΜΜ	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Ελάσσων	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Όλες	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Τεκμηριωμένη αιμορραγία από το γαστρεντερικό κατά ISTH παρουσιάστηκε σε 1 (0,1%) ασθενή που έλαβε θεραπεία με arixaban στη δόση των 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε κανέναν ασθενή στη δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και σε 1 (0,1%) ασθενή που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Eliquis σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη φλεβική και την αρτηριακή εμβολή και θρόμβωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του arixaban είναι περίπου 50% για δόσεις μέχρι 10 mg. Το arixaban απορροφάται γρήγορα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 3 έως 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Η πρόσληψη με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη C_{max} του arixaban στη δόση των 10 mg. Το arixaban μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Το arixaban επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική με τις δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της έκθεσης για τις από του στόματος χορηγούμενες δόσεις μέχρι 10 mg. Σε δόσεις ≥ 25 mg το arixaban επιδεικνύει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διάλυση με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα. Οι

παράμετροι έκθεσης στο arifaxaban παρουσιάζουν χαμηλή έως μέτρια μεταβλητότητα, η οποία αποτυπώνεται στην μεταξύ των ασθενών και εντός των ασθενών μεταβλητότητα της τάξης του ~20% CV και ~30% CV, αντίστοιχα.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg arifaxaban ως εναιώρημα 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 ml νερού, η έκθεση στο φάρμακο ήταν συγκρίσιμη με την έκθεση μετά τη χορήγηση από το στόμα 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg arifaxaban υπό μορφή 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 g πολτού μήλου, οι τιμές C_{max} και AUC ήταν 21% και 16% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Η μείωση της έκθεσης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου arifaxaban των 5 mg ως εναιώρημα σε 60 ml D5W μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, η έκθεση ήταν παρόμοια με την έκθεση που παρατηρήθηκε σε άλλες κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή υγιών ατόμων που έλαβαν από το στόμα εφάπαξ δόση 5 mg arifaxaban υπό μορφή δισκίου.

Δεδομένου του προβλέψιμου, αναλογικού με τη δόση, φαρμακοκινητικού προφίλ του arifaxaban, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί ισχύουν στις χαμηλότερες δόσεις arifaxaban.

Κατανομή

Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι περίπου 87%. Ο όγκος κατανομής (V_{ss}) είναι περίπου 21 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αποβολή του arifaxaban γίνεται μέσω πολλών οδών. Από τη δόση του arifaxaban που χορηγείται στον άνθρωπο, το 25% περίπου ανιχνεύτηκε υπό τη μορφή μεταβολιτών, με την πλειονότητα να ανιχνεύεται στα κόπρανα. Η νεφρική απέκκριση του arifaxaban ευθύνεται για το 27% περίπου της συνολικής κάθαρσης. Παρατηρήθηκε η επιπλέον συμβολή της έκκρισης μέσω των χοληφόρων και της άμεσης εντερικής απέκκρισης σε κλινικές και μη κλινικές μελέτες, αντίστοιχα.

Το arifaxaban έχει συνολική κάθαρση περίπου 3,3 L/ώρα και ημίσεια ζωή 12 ωρών περίπου.

Η Ο-απομεθυλίωση και η υδροξυλίωση στην 3-οξο-πιπεριδινύλο ρίζα αποτελούν τις κύριες τοποθεσίες βιομετατροπής. Το arifaxaban μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4/5 με μικρή συμμετοχή από τα CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 και 2J2. Το αμετάβλητο arifaxaban αποτελεί το βασικό σχετικό με το φάρμακο συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Το arifaxaban είναι ένα υπόστρωμα μεταφορικών πρωτεϊνών, P-gp και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν φάνηκε καμία επίπτωση της εξασθενημένης νεφρικής λειτουργίας στη μέγιστη συγκέντρωση του arifaxaban. Φάνηκε μία αύξηση στην έκθεση στο arifaxaban σχετιζόμενη με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως μετρήθηκε μέσω της κάθαρσης της κρεατινίνης. Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 51 – 80 mL/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 50 mL/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις του arifaxaban στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκαν κατά 16, 29 και 44%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του arifaxaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του FXa.

Σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), το AUC του arifaxaban αυξήθηκε κατά 36% όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση arifaxaban 5 mg αμέσως μετά την αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε άτομα με κανονική νεφρική λειτουργία. Η αιμοκάθαρση μείωσε το AUC του arifaxaban κατά 14% σε αυτά τα άτομα με ESRD, όταν ξεκίνησε δύο ώρες μετά από την χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης arifaxaban 5 mg, που αντιστοιχεί σε κάθαρση του arifaxaban 18 mL/λεπτό. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να είναι αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με arifaxaban .

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη όπου συγκρίθηκαν 8 άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child-Pugh A 5 (n = 6) και βαθμός 6 (n = 2), και 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child Pugh B 7 (n = 6) και βαθμός 8 (n = 2), με 16 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική εφάπαξ δόσης του αrixaban 5 mg δεν άλλαξαν σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Οι αλλαγές στη δράση κατά του Παράγοντα Χα και το INR ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ατόμων με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και των υγιών ατόμων.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (μεγαλύτεροι των 65 ετών) παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από τους νεότερους ασθενείς, με μέσες τιμές AUC υψηλότερες κατά 32% περίπου και καμία διαφορά στη C_{max} .

Φύλο

Η έκθεση στο αrixaban ήταν περίπου 18% υψηλότερη σε γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.

Εθνική καταγωγή και φυλή

Τα αποτελέσματα όλων των μελετών φάσης I δεν έδειξαν καμία ευδιάκριτη διαφορά στη φαρμακοκινητική του αrixaban μεταξύ Λευκών/Καυκάσιων, Ασιατών και Έγχρωμων/Αφρο-Αμερικάνων ατόμων. Τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε επίπεδο πληθυσμού ασθενών που έλαβαν αrixaban ήταν γενικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα της φάσης I.

Σωματικό βάρος

Συγκριτικά με την έκθεση ατόμων με σωματικό βάρος 65 έως 85 kg σε αrixaban, το σωματικό βάρος > 120 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου χαμηλότερη έκθεση και το σωματικό βάρος < 50 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου υψηλότερη έκθεση.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του αrixaban στο πλάσμα και πολλά φαρμακοδυναμικά καταληκτικά σημεία (δράση κατά του FXa, INR, PT, aPTT) έχουν αξιολογηθεί μετά από τη χορήγηση ευρέος φάσματος δόσεων (0.5 – 50 mg). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του αrixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του Παράγοντα Χα περιγράφηκε καλύτερα μέσω ενός γραμμικού μοντέλου. Η PK/PD σχέση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ήταν σύμφωνη με αυτή που παρουσίασαν τα υγιή άτομα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, γονιμότητας και ανάπτυξης κατά την εμβρυϊκή φάση και τοξικότητας σε εφήβους.

Οι κυριότερες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν εκείνες που σχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική δράση του αrixaban στις παραμέτρους πήξης του αίματος. Στις μελέτες τοξικότητας βρέθηκε μικρή έως καμία τάση αιμορραγίας. Ωστόσο, δεδομένου ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε χαμηλότερη ευαισθησία των μη κλινικών ειδών σε σχέση με τον άνθρωπο, το αποτέλεσμα αυτό πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, όταν επεκτείνεται στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη άνυδρη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη (E1518)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Alu-PVC/PVdC κυψέλες. Κουτιά των 14, 20, 28, 56, 60, 168 και 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Alu-PVC/PVdC διάτρητες κυψέλες μιας δόσης των 100x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαΐου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bristol-Myers Squibb S.r.l
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Ιταλία

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ πρέπει να παρέχει ένα εκπαιδευτικό πακέτο πριν την έναρξη της κυκλοφορίας, προς όλους τους γιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν το Eliquis. Βασικά μηνύματα για την ασφάλεια πρέπει να συμπεριληφθούν στο εκπαιδευτικό πακέτο για όλες τις ενδείξεις.

Τα εκπαιδευτικά πακέτα έχουν στόχο την αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τον ενδεχόμενο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Eliquis και παρέχει καθοδήγηση σχετικά με το πώς να διαχειριστούν αυτόν τον κίνδυνο.

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, σε συνδυασμό με ένα σχέδιο επικοινωνίας, με την αρμόδια εθνική αρχή σε κάθε Κράτος Μέλος, πριν από τη διανομή του εκπαιδευτικού πακέτου στην επικράτειά τους.

Το εκπαιδευτικό υλικό του γιατρού πρέπει να περιλαμβάνει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό Συνταγογράφησης
- Κάρτες Προειδοποίησης Ασθενών

Ο Οδηγός Συνταγογράφησης πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα για την ασφάλεια:

- Λεπτομέρειες με τα στοιχεία των πληθυσμών με δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας
- Συνιστώμενες δόσεις και οδηγίες για τη δοσολογία για διαφορετικές ενδείξεις
- Συστάσεις για την προσαρμογή της δόσης σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία
- Καθοδήγηση σχετικά με αλλαγή από ή σε θεραπεία με Eliquis
- Καθοδήγηση σχετικά με εγχείρηση ή επεμβατική διαδικασία, καθώς και την προσωρινή διακοπή
- Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας και της αιμορραγίας
- Η χρήση των εξετάσεων πήξης του αίματος και η ερμηνεία τους
- Ότι σε όλους τους ασθενείς πρέπει να παρέχεται μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να γίνεται ενημέρωση σχετικά με σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και τότε πρέπει να ζητήσει την φροντίδα από έναν επαγγελματία υγείας
- Τη σημασία της συμμόρφωσης στη θεραπεία
- Την ανάγκη να φέρουν πάντα επάνω τους την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς
- Την ανάγκη να ενημερώσουν τους επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνουν Eliquis, εάν πρέπει να υποβληθούν σε εγχείρηση ή επεμβατική διαδικασία.

Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα για την ασφάλεια:

- Σημεία ή συμπτώματα της αιμορραγίας και τότε πρέπει να ζητηθεί η φροντίδα από έναν επαγγελματία υγείας.
- Τη σημασία της συμμόρφωσης στη θεραπεία
- Την ανάγκη να φέρουν πάντα επάνω τους την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
- Την ανάγκη να ενημερώσουν τους επαγγελματίες υγείας που λαμβάνουν Eliquis εάν πρέπει να υποβληθούν σε εγχείρηση ή σε επεμβατική διαδικασία.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ 2,5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Elīquis 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Arixaban

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg arixaban.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία
100 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ <ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Eliquis 2,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ 2,5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eliquis 2,5 mg δισκία
apixaban

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb/Pfizer ΕΕΙΓ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ <ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ 2,5 mg (Σύμβολο)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eliquis 2,5 mg δισκία
apixaban

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ήλιος ως σύμβολο
Φεγγάρι ως σύμβολο

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eliquis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
apixaban

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg apixaban.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Eliquis 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eliquis 5 mg δισκία
apixaban

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Eliquis (apixaban)

Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Έχετε αυτή την κάρτα μαζί σας ανά πάσα στιγμή

Δείξτε αυτή την κάρτα στον φαρμακοποιό σας, τον οδοντίατρό σας ή σε οποιονδήποτε άλλο επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης σας παρακολουθεί.

Βρίσκομαι σε αντιπηκτική αγωγή με Eliquis (apixaban) για την πρόληψη θρόμβων στο αίμα

Συμπληρώστε αυτή την ενότητα ή ζητήστε από τον γιατρό σας να τη συμπληρώσει για εσάς

Όνοματεπώνυμο:

Ημερομηνία Γέννησης:

Ένδειξη:

Δόση: mg δύο φορές ημερησίως

Όνοματεπώνυμο ιατρού:

Τηλέφωνο ιατρού:

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Παίρνετε το Eliquis τακτικά, σύμφωνα με τις οδηγίες. Αν παραλείψετε μια δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε να ακολουθείτε το δοσολογικό σας πρόγραμμα.
- Μην σταματήσετε να παίρνετε το Eliquis χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας, δεδομένου ότι διατρέχετε κίνδυνο να υποστείτε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή να εμφανίσετε άλλες επιπλοκές.
- Το Eliquis βοηθά στην αραιώση του αίματος. Ωστόσο αυτό μπορεί να σας αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Τα σημεία και συμπτώματα της αιμορραγίας περιλαμβάνουν μώλωπες ή αιμορραγία κάτω από το δέρμα, κόπρανα στο χρώμα της πίσσας, αίμα στα ούρα, ρινορραγία, ζάλη, κόπωση, ωχρότητα ή αδυναμία, αιφνίδιο έντονο πονοκέφαλο, βήχα με αίμα ή έμετο με αίμα.
- Εάν η αιμορραγία δεν σταματά από μόνη της, **ζητήστε αμέσως ιατρική φροντίδα.**
- Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον γιατρό σας ότι παίρνετε Eliquis.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

- Το Eliquis (apixaban) είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο αντιπηκτικό που δρα με άμεση εκλεκτική αναστολή του παράγοντα Χα.
- Το Eliquis μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Σε περίπτωση μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων, η λήψη του πρέπει να διακοπεί αμέσως.
- Η θεραπεία με Eliquis δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης. Ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντι-Χα Παράγοντα μπορεί να φανεί χρήσιμος σε εξαιρετικές περιπτώσεις, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (δεν συνιστούνται δοκιμασίες πήξης χρόνου προθρομβίνης (PT), διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) και χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)) – βλέπε ΠΧΠ.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Elīquis 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Arixaban

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Elīquis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Elīquis
3. Πώς να πάρετε το Elīquis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Elīquis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Elīquis και ποιά είναι η χρήση του

Το Elīquis περιέχει τη δραστική ουσία arixaban και ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Αυτό το φάρμακο βοηθάει στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα, εμποδίζοντας τον Παράγοντα Χα ο οποίος είναι ένα σημαντικό συστατικό της πήξης του αίματος.

Το Elīquis χρησιμοποιείται σε ενήλικες:

- για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [ΕΦΘ]) μετά από επεμβάσεις αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος. Μετά από μία επέμβαση στο ισχίο ή το γόνατο ενδέχεται να έχετε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων στο αίμα στις φλέβες των ποδιών σας. Αυτό μπορεί να προκαλέσει οίδημα στα πόδια, με ή χωρίς πόνο. Εάν ένας θρόμβος αίματος μεταφερθεί από το πόδι σας στους πνεύμονές σας, μπορεί να εμποδίσει τη ροή του αίματος δημιουργώντας δύσπνοια με ή χωρίς πόνο στο στήθος. Αυτή η κατάσταση (πνευμονική εμβολή) μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και απαιτεί άμεση ιατρική φροντίδα.
- για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβου στην καρδιά σε ασθενείς με ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό (κολπική μαρμαρυγή) και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου. Οι θρόμβοι αίματος μπορεί να αποκολληθούν και να μεταφερθούν στον εγκέφαλο και να προκαλέσουν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή σε άλλα όργανα και να εμποδίσουν τη φυσιολογική ροή του αίματος σε αυτά τα όργανα (γνωστή επίσης ως συστηματική εμβολή). Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή και απαιτεί άμεση ιατρική φροντίδα.
- για τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας (πνευμονική εμβολή), και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των ποδιών και/ή των πνευμόνων σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Eliquis

Μην πάρετε το Eliquis εάν:

- έχετε **αλλεργία στο αρίχaban ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά** αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- έχετε **υπερβολική αιμορραγία**
- έχετε **κάποια νόσο σε ένα όργανο** του σώματος που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (όπως **ενεργό ή πρόσφατο πεπτικό έλκος** ή έλκος του εντέρου σας, **πρόσφατη εγκεφαλική αιμορραγία**)
- έχετε **ηπατική νόσο** που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (ηπατική διαταραχή πήξης)
- **λαμβάνετε φάρμακα για την πρόληψη της πήξης του αίματος** (π.χ. βαρφαρίνη, ρινατοξaban, dabigatran ή ηπαρίνη), εκτός από την περίπτωση αλλαγής της αντιπηκτικής αγωγής ή εάν έχετε φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής της γραμμής για να διατηρηθεί ανοικτή.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, το φαρμακοποιό, ή το νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

- **αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας**, όπως:
 - **αιμορραγικές διαταραχές**, συμπεριλαμβανομένων καταστάσεων που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη δραστηριότητα αιμοπεταλίων
 - **πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση**, μη ελεγχόμενη μέσω φαρμακευτικής θεραπείας
 - είστε μεγαλύτερος από 75 ετών
 - ζυγίζετε 60 kg ή λιγότερο
- **σοβαρή νεφρική νόσο ή εάν υποβάλλεσθε σε διάλυση**
- **πρόβλημα ήπατος ή ιστορικό ηπατικών προβλημάτων**
Το Eliquis θα χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με σημεία μεταβολής της ηπατικής λειτουργίας.
- **είχατε έναν σωλήνα (καθετήρα) ή κάποια ένεση στη σπονδυλική σας στήλη** (για αναισθησία ή για μείωση του πόνου), ο γιατρός σας θα σας πει να πάρετε το Eliquis 5 ώρες ή και παραπάνω μετά από την αφαίρεση του καθετήρα
- αν έχετε **προσθετική βαλβίδα καρδιάς**
- εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η αρτηριακή σας πίεση είναι ασταθής ή αν προγραμματιστεί άλλη θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του θρόμβου αίματος από τους πνεύμονές σας

Αν χρειαστεί να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση ή σε διαδικασία που μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, ενδέχεται ο γιατρός σας να σας ζητήσει να διακόψετε προσωρινά τη λήψη αυτού του φαρμάκου για ένα μικρό χρονικό διάστημα. Αν δεν είσατε σίγουροι για το αν μία διαδικασία μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία ρωτήστε τον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Eliquis δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Eliquis

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μερικά φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τις επιδράσεις του Eliquis και μερικά άλλα ενδέχεται να μειώσουν τις επιδράσεις του. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να ακολουθήσετε θεραπεία με το Eliquis όταν λαμβάνετε αυτά τα φάρμακα και πόσο συχνά πρέπει να παρακολουθείστε.

Τα παρακάτω φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τις επιδράσεις του Eliquis και να αυξήσουν την πιθανότητα ανεπιθύμητης αιμορραγίας:

- μερικά **φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις** (π.χ. κετοконаζόλη, κ.λπ.)
- μερικά **αντι-υικά φάρμακα για το HIV / AIDS** (π.χ. ριτοναβίρη)
- **άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πήξης του αίματος** (π.χ. ενοξαπαρίνη κ.λπ.)
- **αντιφλεγμονώδη ή αναλγητικά φάρμακα** (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ναπροξένη). Ειδικά εάν είστε μεγαλύτερος από 75 ετών και παίρνετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ίσως έχετε αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας
- **φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα** (π.χ. διλτιαζέμη)
- **αντικαταθλιπτικά φάρμακα** που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης

Τα παρακάτω φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν την ικανότητα του Eliquis να βοηθήσει στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα:

- **φάρμακα για την πρόληψη της επιληψίας ή σπασμών** (π.χ. φαινυτοΐνη, κ.λπ.)
- **St John's Wort** (ένα φυτικό συμπλήρωμα για την κατάθλιψη)
- **φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης ή άλλων λοιμώξεων** (π.χ. ριφαμπικίνη)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού, ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οι επιδράσεις του Eliquis στην εγκυμοσύνη και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δεν πρέπει να πάρετε το Eliquis εάν είστε έγκυος. **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε το Eliquis.

Δεν είναι γνωστό εάν το Eliquis απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο ενώ θηλάζετε. Θα σας συμβουλευθούν είτε να σταματήσετε το θηλασμό είτε να σταματήσετε/μην ξεκινήσετε τη λήψη του Eliquis.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Eliquis δεν έχει δείξει να μειώνει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το Eliquis περιέχει λακτόζη (ένας τύπος σακχάρου).

Εάν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Eliquis

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.

Δόση

Καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό. Το Eliquis μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε τα δισκία τις ίδιες ώρες κάθε ημέρα για να έχετε το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Αν δυσκολεύεστε να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, συζητήστε με τον γιατρό σας τους άλλους τρόπους λήψης του Eliquis. Το δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή διάλυμα δεξτρόζης 5%, ή χυμό μήλου, ή πολτό μήλου, αμέσως πριν από τη λήψη.

Οδηγίες για το θρυμματισμό:

- Θρυμματίστε τα δισκία χρησιμοποιώντας γουδί και γουδοχέρι.
- Μεταφέρετε προσεκτικά όλη τη σκόνη σε κατάλληλο δοχείο και, στη συνέχεια, αναμίξτε τη σκόνη με μικρή ποσότητα, π.χ., 30 ml (2 κουταλιές), νερού ή ενός από τα υπόλοιπα υγρά που αναφέρθηκαν παραπάνω ώστε να δημιουργηθεί ένα μίγμα.
- Καταπιείτε το μίγμα.
- Ξεπλύνετε το γουδί και το γουδοχέρι που χρησιμοποιήσατε για το θρυμματισμό του δισκίου και το δοχείο με λίγο νερό ή με ένα από τα άλλα υγρά (π.χ., 30 ml), και καταπιείτε αυτό το αραιό μίγμα.

Αν χρειάζεται, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας χορηγήσει το θρυμματισμένο δισκίο Eliquis, αναμεμιγμένο με 60 ml νερού ή διάλυμα δεξτρόζης 5%, μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα.

Πάρτε το Eliquis σύμφωνα με τις συστάσεις για τα ακόλουθα:

Για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων μετά από επεμβάσεις αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Eliquis των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Για παράδειγμα, ένα το πρωί και ένα το βράδυ.

Θα πρέπει να πάρετε το πρώτο δισκίο 12 έως 24 ώρες μετά την επέμβασή σας.

Εάν υποβληθήκατε σε μείζων χειρουργική επέμβαση **ισχίου** συνήθως θα λαμβάνετε τα δισκία για 32 έως 38 ημέρες.

Εάν υποβληθήκατε σε μείζων χειρουργική επέμβαση **γόνατος** συνήθως θα λαμβάνετε τα δισκία για 10 έως 14 ημέρες.

Για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβου στην καρδιά σε ασθενείς με ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Eliquis των **5 mg** δύο φορές ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Eliquis των **2,5 mg** δύο φορές ημερησίως εάν:

- έχετε **σημαντικά μειωμένη νεφρική λειτουργία**
- **δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω ισχύουν για εσάς:**
 - τα αποτελέσματα των αιματολογικών σας εξετάσεων υποδηλώνουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (η τιμή της κρεατινίνης ορού είναι 1,5 mg/dL (133 micromole/L) ή μεγαλύτερη)
 - είστε 80 ετών και άνω
 - το σωματικό σας βάρος είναι 60 kg ή χαμηλότερο

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές ημερησίως, για παράδειγμα, ένα το πρωί και ένα το βράδυ. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Για τη θεραπεία θρόμβων στις φλέβες των ποδιών σας και θρόμβων στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι **δύο δισκία** Eliquis **5 mg** δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, για παράδειγμα, δύο το πρωί και δύο το βράδυ.

Μετά τις 7 ημέρες, η συνιστώμενη δόση είναι **ένα δισκίο** Eliquis **5 mg** δύο φορές ημερησίως, για παράδειγμα ένα πρωί και ένα το βράδυ.

Για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων στο αίμα κατόπιν ολοκλήρωσης τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Eliquis των **2,5 mg** δύο φορές ημερησίως, για παράδειγμα, ένα το πρωί και ένα το βράδυ.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει την αντιπηκτική σας αγωγή ως ακολούθως:

- *Αλλαγή από Eliquis σε αντιπηκτικά φάρμακα*
Διακόψτε τη λήψη του Eliquis. Ξεκινήστε τη θεραπεία με τα αντιπηκτικά φάρμακα (για παράδειγμα ηπαρίνη) τη χρονική στιγμή που θα παίρνατε το επόμενο δισκίο.
- *Αλλαγή από αντιπηκτικά φάρμακα σε Eliquis*
Διακόψτε τη λήψη των αντιπηκτικών φαρμάκων. Ξεκινήστε τη θεραπεία με Eliquis τη χρονική στιγμή που θα παίρνατε την επόμενη δόση αντιπηκτικού φαρμάκου, κατόπιν συνεχίστε κανονικά.
- *Αλλαγή από τη θεραπεία με αντιπηκτικό που περιέχει ανταγωνιστή της βιταμίνης K (π.χ., βαρφαρίνη) σε Eliquis*
Διακόψτε τη λήψη του φαρμάκου που περιέχει έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης K. Ο γιατρός σας πρέπει να διεξάγει μετρήσεις στο αίμα και να σας συμβουλέψει πότε να αρχίσετε να παίρνετε το Eliquis.
- *Αλλαγή από Eliquis σε αντιπηκτική θεραπεία που περιέχει ανταγωνιστή της βιταμίνης K (π.χ., βαρφαρίνη).*
Εάν σας πει ο γιατρός σας ότι πρέπει να ξεκινήσετε τη λήψη του φαρμάκου που περιέχει έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης K, συνεχίστε τη λήψη του Eliquis για τουλάχιστον 2 ημέρες μετά από την πρώτη δόση του φαρμάκου που περιέχει έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης K. Ο γιατρός σας πρέπει να διεξάγει μετρήσεις στο αίμα και να σας συμβουλέψει πότε να σταματήσετε τη λήψη του Eliquis.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Εάν ο μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός σας πρέπει να επανέλθει στο φυσιολογικό μέσω μίας διαδικασίας που ονομάζεται καρδιομετατροπή, πάρτε το Eliquis όσες φορές σας πει ο γιατρός σας, για την αποτροπή του σχηματισμού θρόμβων αίματος σε αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλό σας και σε άλλα αιμοφόρα αγγεία στο σώμα σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Eliquis από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν πάρετε μεγαλύτερη από τη συνταγογραφηθείσα δόση του Eliquis. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου ακόμα και εάν δεν έχουν μείνει δισκία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση Eliquis, ενδέχεται να έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Εάν προκύψει αιμορραγία, ενδέχεται να απαιτείται εγχείρηση ή μεταγγίσεις αίματος.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Eliquis

- Πάρτε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και:
- πάρτε την επόμενη δόση Eliquis τη συνηθισμένη ώρα
- κατόπιν, συνεχίστε κανονικά.

Εάν δεν είστε σίγουροι τι πρέπει να κάνετε ή εάν παραλείψετε περισσότερες από μία δόση, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Eliquis

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Eliquis χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας, επειδή ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβου στο αίμα θα μπορούσε να είναι υψηλότερος εάν διακόψετε τη θεραπεία πολύ νωρίς.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Το Eliquis μπορεί να χορηγηθεί για τρεις διαφορετικές ιατρικές παθήσεις. Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες και η συχνότητα εμφάνισής τους για κάθε μία από αυτές τις ιατρικές παθήσεις μπορεί να διαφέρουν και αναφέρονται χωριστά παρακάτω. Για αυτές τις παθήσεις, η πιο συχνή γενική πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια του Eliquis είναι η αιμορραγία η οποία ενδέχεται να είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και απαιτεί άμεση ιατρική φροντίδα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γνωστές αν λαμβάνετε Eliquis για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων μετά από επεμβάσεις αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- - Αναιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή χλωμάδα
- Αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων των:
 - μώλωπες και οίδημα
- Ναυτία (αδιαθεσία)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας (που μπορεί να επηρεάσει την πήξη του αίματος)
- Αιμορραγία:
 - που προκύπτει μετά την επέμβασή σας, συμπεριλαμβανομένων των μωλώπων και του οιδήματος, διαρροή αίματος ή υγρού από το χειρουργικό τραύμα/τομή (έκκριση από τραύμα) ή τη θέση της ένεσης
 - στο στομάχι σας, το έντερο ή ζωηρό/κόκκινο αίμα στα κόπρανα
 - αίμα στα ούρα
 - από τη μύτη σας
 - από τον κόλπο
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία σας φέρνει τάση λιποθυμίας, ή έχετε αυξημένο καρδιακό ρυθμό
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν:
 - μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
 - αύξηση σε μερικά ηπατικά ένζυμα
 - αύξηση της χολερυθρίνης, ένα προϊόν διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να προκαλέσει τον κίτρινο χρωματισμό του δέρματος και των ματιών.
- Κνησμός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία), οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν: οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα και/ή το λαιμό και δυσκολία στην αναπνοή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα εάν αισθανθείτε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

- Αιμορραγία:
 - μέσα σε έναν μυ
 - στα μάτια σας
 - από τα ούλα σας και αίμα στα σίελα όταν βήχετε
 - από το ορθό σας

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αιμορραγία:
 - στον εγκέφαλο ή τη σπονδυλική σας στήλη,
 - στους πνεύμονες ή στον λαιμό σας
 - στο στόμα σας
 - στην κοιλιακή σας χώρα ή στην περιοχή πίσω από την κοιλιακή σας κοιλότητα
 - από αιμορροΐδα
 - αίμα στα ούρα ή τα κόπρανα που ανιχνεύεται στις εξετάσεις
- Δερματικό εξάνθημα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γνωστές, αν λαμβάνετε Eliquis για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβου στην καρδιά σε ασθενείς με ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό και τουλάχιστον ένα πρόσθετο παράγοντα κινδύνου.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αιμορραγία όπως:
 - στα μάτια σας
 - στο στομάχι σας ή το έντερο
 - από το ορθό σας
 - αίμα στα ούρα
 - από τη μύτη σας
 - από τα ούλα σας
 - μώλωπες και οίδημα
- Αναιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή χλωμάδα
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία σας φέρνει τάση λιποθυμίας, ή έχετε αυξημένο καρδιακό ρυθμό
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν:
 - αύξηση της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Αιμορραγία:

- στον εγκέφαλο ή τη σπονδυλική σας στήλη
 - στο στόμα σας ή αίμα στο σίελο όταν βήχετε
 - στην κοιλιακή σας χώρα ή από τον κόλπο
 - ζωηρό/κόκκινο αίμα στα κόπρανα
 - αιμορραγία που προκύπτει μετά από την επέμβασή σας συμπεριλαμβανομένων των μολώπων και του οιδήματος, της διαρροής αίματος ή υγρού από το χειρουργικό τραύμα/τομή (έκκριση από τραύμα) ή τη θέση της ένεσης
 - από αιμορροΐδα
 - αίμα στα ούρα ή τα κόπρανα που ανιχνεύεται στις εξετάσεις
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας (που μπορεί να επηρεάσει την πήξη του αίματος)
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν:
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
 - αύξηση σε μερικά ηπατικά ένζυμα
 - αύξηση της χολερυθρίνης, ένα προϊόν διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να προκαλέσει τον κίτρινο χρωματισμό του δέρματος και των ματιών
- Δερματικό εξάνθημα
- Κνησμός
 - Αλλεργικές αντιδράσεις (υπεραισθησία) οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν: οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα και/ή το λαιμό και δυσκολία στην αναπνοή.
- Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Αιμορραγία:

- στους πνεύμονες ή το λαιμό σας
- στην περιοχή πίσω από την κοιλιακή σας κοιλότητα
- μέσα σε έναν μυ

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γνωστές αν λαμβάνετε Eliquis για τη θεραπεία ή την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων στις φλέβες των ποδιών σας και θρόμβων στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αιμορραγία όπως:
 - από τη μύτη σας
 - από τα ούλα σας
 - αίμα στα ούρα
 - μώλωπες και οίδημα
 - στο στομάχι σας, το έντερό σας, από το ορθό σας
 - στο στόμα σας
 - από τον κόλπο
- Αναιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή χλωμάδα
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας (που μπορεί να επηρεάσει την πήξη του αίματος)
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- Δερματικό εξάνθημα
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν:
 - αύξηση της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT) ή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία σας φέρνει τάση λιποθυμίας, ή έχετε αυξημένο καρδιακό ρυθμό
- Αιμορραγία:
 - στα μάτια σας
 - στο στόμα σας ή αίμα στο σίελο όταν βήχετε
 - ζωηρό/κόκκινο αίμα στα κόπρανα
 - αίμα στα ούρα ή τα κόπρανα που ανιχνεύεται στις εξετάσεις
 - αιμορραγία που προκύπτει μετά την επέμβασή σας, συμπεριλαμβανομένων των μολώπων και του οιδήματος, διαρροή αίματος ή υγρού από το χειρουργικό τραύμα/τομή (έκκριση από τραύμα) ή τη θέση της ένεσης
 - από αιμορροΐδα
 - μέσα σε έναν μυ
- Κνησμός
- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπεραισθησία) οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν: οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα και/ή το λαιμό και δυσκολία στην αναπνοή. **Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν:
 - μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
 - αύξηση σε μερικά ηπατικά ένζυμα
 - αύξηση της χολερυθρίνης, ένα προϊόν διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να προκαλέσει τον κίτρινο χρωματισμό του δέρματος και των ματιών.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Αιμορραγία:

- στον εγκέφαλο ή στη σπονδυλική σας στήλη
- στους πνεύμονές σας

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αιμορραγία:
 - στην κοιλιακή σας χώρα ή στην περιοχή πίσω από την κοιλιακή σας κοιλότητα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Eliquis

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eliquis

- Η δραστική ουσία είναι το apixaban. Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg apixaban.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας του δισκίου: **λακτόζη άνυδρη (βλ. παράγραφο 2)**, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, νάτριο λαουρυλοθειικό, μαγνήσιο στεατικό (E470b)
 - Επικάλυψη λεπτού υμενίου: **λακτόζη μονοϋδρική (βλ. παράγραφο 2)**, υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξειδίο (E171), τριακετίνη, σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)

Εμφάνιση του Eliquis και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία είναι κίτρινα, στρογγυλά και με τη σήμανση «893» στη μία πλευρά και «2½» στην άλλη πλευρά.

- Διατίθενται σε κυψέλες σε συσκευασίες των 10, 20, 60, 168 και 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.
- μιας δόσης σε συσκευασίες των 60 x 1 και των 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για διανομή σε νοσοκομεία είναι επίσης διαθέσιμες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς: χειρισμός πληροφοριών

Μέσα στη συσκευασία του Eliquis, μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης θα βρείτε μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς ή ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει μια παρόμοια κάρτα.

Αυτή η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς περιλαμβάνει πληροφορίες που θα σας είναι χρήσιμες και που θα προειδοποιούν άλλους γιατρούς ότι παίρνετε Eliquis. **Πρέπει να έχετε την κάρτα αυτή μαζί σας ανά πάσα στιγμή.**

1. Πάρτε την κάρτα
2. Ξεχωρίστε το τμήμα που αναγράφεται στη γλώσσα σας (αυτό διευκολύνεται από τα διάτρητα άκρα)
3. Συμπληρώστε τις ακόλουθες ενότητες ή ζητήστε από τον γιατρό σας να τις συμπληρώσει για εσάς:
 - Ονοματεπώνυμο:
 - Ημερομηνία Γέννησης:
 - Ένδειξη:
 - Δόση:mg δύο φορές ημερησίως
 - Ονοματεπώνυμο γιατρού:
 - Τηλέφωνο γιατρού:
4. Διπλώστε την κάρτα και έχετε την μαζί σας ανά πάσα στιγμή

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH - Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Ιταλία

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κΚατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

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

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Österreich

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

España

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Portugal

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

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Eliquis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Apixaban

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Eliquis και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Eliquis
3. Πώς να πάρετε το Eliquis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Eliquis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Eliquis και ποιά είναι η χρήση του

Το Eliquis περιέχει τη δραστική ουσία apixaban και ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Αυτό το φάρμακο βοηθάει στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα, εμποδίζοντας τον Παράγοντα Χα ο οποίος είναι ένα σημαντικό συστατικό της πήξης του αίματος.

Το Eliquis χρησιμοποιείται σε ενήλικες:

- για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβου στην καρδιά σε ασθενείς με ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό (κολπική μαρμαρυγή) και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου. Οι θρόμβοι αίματος μπορεί να αποκολληθούν και να μεταφερθούν στον εγκέφαλο και να προκαλέσουν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή σε άλλα όργανα και να εμποδίσουν τη φυσιολογική ροή του αίματος σε αυτά τα όργανα (γνωστή επίσης ως συστηματική εμβολή). Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή και απαιτεί άμεση ιατρική φροντίδα.
- για τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) και στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας (πνευμονική εμβολή), και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των ποδιών και/ή των πνευμόνων σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Eliquis

Μην πάρετε το Eliquis εάν:

- έχετε **αλλεργία** στο apixaban ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- έχετε **υπερβολική αιμορραγία**
- έχετε **κάποια νόσο σε ένα όργανο** του σώματος που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας όπως **ενεργό ή πρόσφατο έλκος** του στομάχου ή του εντέρου σας, **πρόσφατη εγκεφαλική αιμορραγία**)

- έχετε **ηπατική νόσο** που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (ηπατική διαταραχή πήξης)
- **λαμβάνετε φάρμακα για την πρόληψη της πήξης του αίματος** (π.χ., βαρφαρίνη, rivaroxaban, dabigatran ή ηπαρίνη), εκτός από την περίπτωση αλλαγής της αντιπηκτικής αγωγής ή εάν έχετε φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής της γραμμής για να διατηρηθεί ανοικτή.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

- **αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας**, όπως:
 - **αιμορραγικές διαταραχές**, συμπεριλαμβανομένων καταστάσεων που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη δραστηριότητα αιμοπεταλίων
 - **πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση**, μη ελεγχόμενη μέσω φαρμακευτικής θεραπείας
 - είστε μεγαλύτερος από 75 ετών
 - ζυγίζετε 60 kg ή λιγότερο

- **σοβαρή νεφρική νόσο ή εάν υποβάλλεσθε σε διάλυση**
- **πρόβλημα ήπατος ή ιστορικό ηπατικών προβλημάτων**

Το Eliquis θα χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με σημεία μεταβολής της ηπατικής λειτουργίας.

- αν έχετε **προσθετική βαλβίδα καρδιάς**
- - εάν ο γιατρός σας καθορίσει ότι η αρτηριακή σας πίεση είναι ασταθής ή αν προγραμματιστεί άλλη θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του θρόμβου αίματος από τους πνεύμονές σας

Αν χρειαστεί να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση ή σε διαδικασία που μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, ενδέχεται ο γιατρός σας να σας ζητήσει να διακόψετε προσωρινά τη λήψη αυτού του φαρμάκου για ένα μικρό χρονικό διάστημα. Αν δεν είσατε σίγουροι για το αν μία διαδικασία μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία ρωτήστε το γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Eliquis δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Eliquis

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μερικά φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τις επιδράσεις του Eliquis και μερικά άλλα ενδέχεται να μειώσουν τις επιδράσεις του. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να ακολουθήσετε θεραπεία με το Eliquis όταν λαμβάνετε αυτά τα φάρμακα και πόσο συχνά πρέπει να παρακολουθείτε.

Τα παρακάτω φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τις επιδράσεις του Eliquis και να αυξήσουν την πιθανότητα ανεπιθύμητης αιμορραγίας:

- μερικά **φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις** (π.χ. κετοконаζόλη, κ.λπ.)
- μερικά **αντι-ιικά φάρμακα για το HIV / AIDS** (π.χ. ριτοναβίρη)
- **άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πήξης του αίματος** (π.χ. ενοξαπαρίνη κ.λπ.)
- **αντιφλεγμονώδη ή αναλγητικά φάρμακα** (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ναπροξένη). Ειδικά εάν είστε μεγαλύτερος από 75 ετών και παίρνετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ίσως έχετε αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας.
- **φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή για καρδιακά προβλήματα** (π.χ. διλτιαζέμη)

- αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης

Τα παρακάτω φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν την ικανότητα του Eliquis να βοηθήσει στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα:

- **φάρμακα για την πρόληψη της επιληψίας ή σπασμών** (π.χ. φαινυτοΐνη, κ.λπ.)
- **St John's Wort** (ένα φυτικό συμπλήρωμα για την κατάθλιψη)
- **φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης ή άλλων λοιμώξεων** (π.χ. ριφαμπικίνη)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, ή του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οι επιδράσεις του Eliquis στην εγκυμοσύνη και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δεν πρέπει να πάρετε το Eliquis εάν είστε έγκυος. **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε το Eliquis.

Δεν είναι γνωστό εάν το Eliquis απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο ενώ θηλάζετε. Θα σας συμβουλευθούν είτε να σταματήσετε το θηλασμό είτε να σταματήσετε/μην ξεκινήσετε τη λήψη του Eliquis.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Eliquis δεν έχει δείξει να μειώνει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το Eliquis περιέχει λακτόζη (ένας τύπος σακχάρου).

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Eliquis

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.

Δόση

Καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό. Το Eliquis μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Προσπαθήστε να παίρνετε τα δισκία τις ίδιες ώρες κάθε ημέρα για να έχετε το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Αν δυσκολεύεστε να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, συζητήστε με το γιατρό σας τους άλλους τρόπους λήψης του Eliquis. Το δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή διάλυμα δεξτρώζης 5%, ή χυμό μήλου, ή πολτό μήλου, αμέσως πριν από τη λήψη.

Οδηγίες για το θρυμματισμό:

- Θρυμματίστε τα δισκία χρησιμοποιώντας γουδί και γουδοχέρι.
- Μεταφέρετε προσεκτικά όλη τη σκόνη σε κατάλληλο δοχείο και, στη συνέχεια, αναμίξτε τη σκόνη με μικρή ποσότητα, π.χ., 30 ml (2 κουταλιές), νερού ή ενός από τα υπόλοιπα υγρά που αναφέρθηκαν παραπάνω ώστε να δημιουργηθεί ένα μίγμα.
- Καταπιείτε το μίγμα.

- Ξεπλύνετε το γουδί και το γουδοχέρι που χρησιμοποιήσατε για το θρυμματισμό του δισκίου και το δοχείο με λίγο νερό ή με ένα από τα άλλα υγρά (π.χ., 30 ml), και καταπιείτε αυτό το αραιό μίγμα.

Αν χρειάζεται, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας χορηγήσει το θρυμματισμένο δισκίο Eliquis, αναμεμιγμένο με 60 ml νερού ή διάλυμα δεξτρόζης 5%-, μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα.

Πάρτε το Eliquis σύμφωνα με τις συστάσεις για τα ακόλουθα:

Για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος στην καρδιά σε ασθενείς με ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Eliquis των **5 mg** δύο φορές ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Eliquis των **2,5 mg** δύο φορές ημερησίως εάν:

- έχετε **σημαντικά μειωμένη νεφρική λειτουργία**
- **δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω ισχύουν για εσάς:**
 - τα αποτελέσματα των αιματολογικών σας εξετάσεων υποδηλώνουν κακή νεφρική λειτουργία (η τιμή της κρεατινίνης ορού είναι 1,5 mg/dL (133 micromole/L) ή μεγαλύτερη)
 - είστε 80 ετών και άνω
 - το σωματικό σας βάρος είναι 60 kg ή χαμηλότερο

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές ημερησίως, για παράδειγμα, ένα το πρωί και ένα το βράδυ.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Για τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας

Η συνιστώμενη δόση είναι **δύο δισκία** Eliquis **5 mg** δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, για παράδειγμα, δύο το πρωί και δύο το βράδυ.

Μετά τις 7 ημέρες, η συνιστώμενη δόση είναι **ένα δισκίο** Eliquis **5 mg** δύο φορές ημερησίως, για παράδειγμα ένα πρωί και ένα το βράδυ.

Για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων στο αίμα κατόπιν ολοκλήρωσης τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Eliquis των **2,5 mg** δύο φορές ημερησίως, για παράδειγμα, ένα το πρωί και ένα το βράδυ.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να συνεχίσετε τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει την αντιπηκτική σας αγωγή ως ακολούθως:

- *Αλλαγή από Eliquis σε αντιπηκτικά φάρμακα*
Διακόψτε τη λήψη του Eliquis. Ξεκινήστε τη θεραπεία με τα αντιπηκτικά φάρμακα (για παράδειγμα ηπαρίνη) τη χρονική στιγμή που θα παίρνατε το επόμενο δισκίο.
- *Αλλαγή από αντιπηκτικά φάρμακα σε Eliquis*
Διακόψτε τη λήψη των αντιπηκτικών φαρμάκων. Ξεκινήστε τη θεραπεία με Eliquis τη χρονική στιγμή που θα παίρνατε την επόμενη δόση αντιπηκτικού φαρμάκου, κατόπιν συνεχίστε κανονικά.

- *Αλλαγή από θεραπεία με αντιπηκτικό που περιέχει ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (π.χ., βαρφαρίνη) σε Eliquis*
Διακόψτε τη λήψη του φαρμάκου που περιέχει έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ. Ο γιατρός σας πρέπει να διεξάγει μετρήσεις στο αίμα και να σας συμβουλέψει πότε να αρχίσετε να παίρνετε το Eliquis.
- *Αλλαγή από Eliquis σε αντιπηκτική θεραπεία που περιέχει ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (π.χ., βαρφαρίνη).*
Εάν σας πει ο γιατρός σας ότι πρέπει να ξεκινήσετε τη λήψη του φαρμάκου που περιέχει έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ, συνεχίστε τη λήψη του Eliquis για τουλάχιστον 2 ημέρες μετά από την πρώτη δόση του φαρμάκου που περιέχει έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ. Ο γιατρός σας πρέπει να διεξάγει μετρήσεις στο αίμα και να σας συμβουλέψει πότε να σταματήσετε τη λήψη του Eliquis.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Εάν ο μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός σας πρέπει να επανέλθει στο φυσιολογικό με μια διαδικασία που ονομάζεται καρδιομετατροπή, πάρτε το Eliquis όσες φορές σας πει ο γιατρός σας, για την αποτροπή του σχηματισμού θρόμβων αίματος σε αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλό σας και σε άλλα αιμοφόρα αγγεία στο σώμα σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Eliquis από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν πάρετε μεγαλύτερη από τη συνταγογραφηθείσα δόση του Eliquis. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου ακόμα και εάν δεν έχουν μείνει δισκία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση Eliquis, ενδέχεται να έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Εάν προκύψει αιμορραγία, ενδέχεται να απαιτείται εγχείρηση ή μεταγγίσεις αίματος.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Eliquis

- Πάρτε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και:
 - πάρτε την επόμενη δόση Eliquis τη συνηθισμένη ώρα
 - κατόπιν, συνεχίστε κανονικά.

Εάν δεν είστε σίγουροι τι πρέπει να κάνετε ή εάν παραλείψετε περισσότερες από μία δόση, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Eliquis

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Eliquis χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας, επειδή ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβου στο αίμα θα μπορούσε να είναι υψηλότερος εάν διακόψετε τη θεραπεία πολύ νωρίς.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Η πιο συχνή γενική πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια του Eliquis είναι η αιμορραγία η οποία ενδέχεται να είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και απαιτεί άμεση ιατρική φροντίδα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γνωστές αν λαμβάνετε Eliquis για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος στην καρδιά σε ασθενείς με ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Αιμορραγία όπως:

- στα μάτια σας
- στο στομάχι σας ή το έντερο
- από το ορθό σας
- αίμα στα ούρα
- από τη μύτη σας
- από τα ούλα σας
- μώλωπες και οίδημα
- Αναιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή χλωμάδα
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία σας φέρνει τάση λιποθυμίας, ή έχετε αυξημένο καρδιακό ρυθμό
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν:
 - αύξηση της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Αιμορραγία:

- στον εγκέφαλο ή τη σπονδυλική σας στήλη
- στο στόμα σας ή αίμα στο σίελο όταν βήχετε
- στην κοιλιακή σας χώρα ή από τον κόλπο
- ζοηρό/κόκκινο αίμα στα κόπρανα
- αιμορραγία που προκύπτει μετά από την επέμβασή σας συμπεριλαμβανομένων των μωλώπων και του οιδήματος, της διαρροής αίματος ή υγρού από το χειρουργικό τραύμα/τομή (έκκριση από τραύμα) ή τη θέση της ένεσης
- από αιμορροΐδα
- αίμα στα ούρα ή τα κόπρανα που ανιχνεύεται στις εξετάσεις
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας (που μπορεί να επηρεάσει την πήξη του αίματος)
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν:
 - μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
 - αύξηση σε μερικά ηπατικά ένζυμα
 - αύξηση της χολερυθρίνης, ένα προϊόν διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να προκαλέσει τον κίτρινο χρωματισμό του δέρματος και των ματιών.
- Δερματικό εξάνθημα

Κνησμός

- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπεραισθησία) οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν: οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα και/ή το λαιμό και δυσκολία στην αναπνοή.
Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Αιμορραγία:

- στους πνεύμονες ή το λαιμό σας
- στην περιοχή πίσω από την κοιλιακή κοιλότητα
- μέσα σε έναν μυ

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γνωστές αν λαμβάνετε Eliquis για τη θεραπεία ή την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Αιμορραγία όπως:

- από τη μύτη σας
- από τα ούλα σας
- αίμα στα ούρα
- μώλωπες και οίδημα
- στο στομάχι σας, το έντερό σας, από το ορθό σας
- στο στόμα σας
- από τον κόλπο
- Αναιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή χλωμάδα
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας (που μπορεί να επηρεάσει την πήξη του αίματος)
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- Δερματικό εξάνθημα
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν:
 - αύξηση της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT) ή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία σας φέρνει τάση λιποθυμίας, ή έχετε αυξημένο καρδιακό ρυθμό

Αιμορραγία:

- στα μάτια σας
 - στο στόμα σας ή αίμα στο σίελο όταν βήχετε
 - ζωηρό/κόκκινο αίμα στα κόπρανα
 - αίμα στα ούρα ή τα κόπρανα που ανιχνεύεται στις εξετάσεις
 - αιμορραγία που προκύπτει μετά την επέμβασή σας, συμπεριλαμβανομένων των μωλώπων και του οιδήματος, διαρροή αίματος ή υγρού από το χειρουργικό τραύμα/τομή (έκκριση από τραύμα) ή τη θέση της ένεσης
 - από αιμορροΐδα
 - μέσα σε έναν μυ
 - Κνησμός
- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπεραισθησία) οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν: οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα και/ή το λαιμό και δυσκολία στην αναπνοή. **Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν:
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
 - αύξηση σε μερικά ηπατικά ένζυμα
 - αύξηση της χολερυθρίνης, ένα προϊόν διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να προκαλέσει τον κίτρινο χρωματισμό του δέρματος και των ματιών.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Αιμορραγία:

- στον εγκέφαλο ή στη σπονδυλική σας στήλη
- στους πνεύμονές σας

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αιμορραγία:

- στην κοιλιακή σας χώρα ή στην περιοχή πίσω από την κοιλιακή σας κοιλότητα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Eliquis

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eliquis

- Η δραστική ουσία είναι το apixaban. Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg apixaban.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας του δισκίου: **λακτόζη άνυδρη (βλ. παράγραφο 2)**, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, νάτριο λαουρυλοθειικό, μαγνήσιο στεατικό (E470b).
 - Επικάλυψη λεπτού υμενίου: **λακτόζη μονοϋδρική (βλ. παράγραφο 2)**, υπρομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τριακετίνη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Eliquis και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία είναι ροζ, ωοειδή και με τη σήμανση «894» στη μία πλευρά και το «5» στην άλλη πλευρά.

- Διατίθενται σε κυψέλες σε συσκευασίες των 14, 20, 28, 56, 60, 168 και 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.
- Κυψέλες μιας δόσης σε συσκευασίες των 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για διανομή σε νοσοκομεία είναι επίσης διαθέσιμες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς: χειρισμός πληροφοριών

Μέσα στη συσκευασία του Eliquis, μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης θα βρείτε μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς ή ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει μια παρόμοια κάρτα. Αυτή η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς περιλαμβάνει πληροφορίες που θα σας είναι χρήσιμες και που θα προειδοποιούν άλλους γιατρούς ότι παίρνετε Eliquis. **Πρέπει να έχετε την κάρτα αυτή μαζί σας ανά πάσα στιγμή.**

1. Πάρτε την κάρτα
2. Ξεχωρίστε το τμήμα που αναγράφεται στη γλώσσα σας (αυτό διευκολύνεται από τα διάτρητα άκρα)
3. Συμπληρώστε τις ακόλουθες ενότητες ή ζητήστε από τον γιατρό σας να τις συμπληρώσει για εσάς:
 - Ονοματεπώνυμο:
 - Ημερομηνία Γέννησης:
 - Ένδειξη:
 - Δόση:mg δύο φορές ημερησίως
 - Ονοματεπώνυμο γιατρού:
 - Τηλέφωνο γιατρού:
4. Διπλώστε την κάρτα και έχετε την μαζί σας ανά πάσα στιγμή

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH - Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Ιταλία

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

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

Österreich

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

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

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.