

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Apixaban Accord 2,5 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 2,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat a 2,5 mg conține lactoză 51,97 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate rotunde, de culoare galbenă, cu diametrul de aproximativ 6,00 mm, biconvexe, filmate, marcate cu „IU1” pe o față și netede pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

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

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

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

Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului

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

Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului

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

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

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

Reducerea dozei

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

Tratamentul trebuie continuat pe termen îndelungat.

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

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

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

**Tabelul 1: Shemă terapeutică recomandată (tETV)**

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

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

Omiterea administrării unei doze

Dacă se omite administrarea unei doze, pacientul va trebui să ia Apixaban Accord imediat și apoi să continue cu administrarea uzuală de două ori pe zi.

Schimbarea tratamentului

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

Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Apixaban Accord

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

Schimbarea tratamentului de la Apixaban Accord la AVK

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

Administrarea concomitentă a tratamentului cu Apixaban Accord și cu AVK trebuie continuată până când valoarea INR este  $\geq 2$ .

#### Vârstnici

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

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

#### Insuficiență renală

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

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

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

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

- pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), apixaban trebuie utilizat cu precauție;

- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienții trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi.

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

#### Insuficiență hepatică

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

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

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

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

#### Greutate corporală

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

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

### Sex

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

### Pacienți supuși ablației prin cateter (FANV)

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

### Pacienți supuși cardioversiei

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

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

Pentru pacienții care încep tratamentul cu apixaban, trebuie administrate 5 mg de două ori pe zi timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1). Regimul de dozare trebuie redus la 2,5 mg apixaban administrat de două ori pe zi timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei (vezi pct. de mai sus *Reducerea dozei și Insuficiență renală*).

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

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

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

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

### Copii și adolescenți

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

### Mod de administrare

#### Administrare orală

Apixaban Accord trebuie administrat cu apă, cu sau fără alimente.

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

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

### 4.3 Contraindicații

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Riscul de hemoragie

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

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

Este disponibil un medicament pentru a inversa activitatea anti-factor Xa a apixabanului.

#### Interacțiunea cu alte medicamente care afectează hemostaza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Pacienții cu proteze valvulare cardiace

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

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

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

#### Intervențiile chirurgicale și procedurile invazive

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

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

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

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

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

#### Întreruperea temporară

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

#### Anestezia sau puncția spinală/epidurală

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

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

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

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

#### Pacienți cu neoplasm malign în evoluție

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

#### Pacienți cu insuficiență renală

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

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



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

#### Vârstnici

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

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

#### Greutate corporală

Greutatea corporală scăzută ( $< 60$  kg) poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

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

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

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

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

#### Interacțiuni cu inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

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

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

pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului, pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente, apixaban trebuie utilizat cu precauție;

pentru tratamentul TVP și tratamentul EP, apixaban nu trebuie utilizat, deoarece eficacitatea poate fi compromisă.

#### Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

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

### Parametrii de laborator

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

### Informații despre excipienți

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

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Inhibitorii CYP3A4 și gp-P

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

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

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

### Inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

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

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

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

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

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

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

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

Naproxen (500 mg), un inhibitor al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și  $C_{max}$  pentru apixaban. Corespunzător, în cazul apixaban au fost observate creșteri ale valorilor testelor de coagulare. Nu au fost observate modificări ale efectului naproxen asupra agregării plachetare induse pe calea acidului arahidonic și nu a fost observată o prelungire relevantă clinic a timpului de sângerare după administrarea concomitentă a apixaban și naproxen. În ciuda acestor observații, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat atunci când medicamentele antiplachetare sunt administrate concomitent cu apixaban. Apixaban trebuie utilizat cu prudență în asociere cu ISRS/IRSN, AINS, AAS și/sau inhibitori P2Y12, deoarece aceste medicamente provoacă în mod normal creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

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

#### Alte tratamente concomitente

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

#### Efectul apixaban asupra altor medicamente

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

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

#### *Digoxină*

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

#### *Naproxen*

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

#### *Atenolol*

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

#### Cărbune activat

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

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

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

#### Alăptarea

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

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

#### Fertilitatea

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

În studiile privind FANV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 24,3% în studiul care a comparat apixaban cu warfarină și de 9,6% în studiul care a comparat

apixaban cu acid acetilsalicilic. În studiul care a comparat apixaban cu warfarină, incidența sângerărilor gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH (incluzând sângerări GI superioare, GI inferioare și rectale) asociate cu apixaban a fost de 0,76%/an. Incidența sângerărilor intraoculare majore, conform criteriilor ISTH, asociate cu apixaban a fost de 0,18%/an.

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

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 2, sunt prezentate reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile), pentru pETV, FANV și, respectiv, tETV.

Tabelul 2: **Reacțiile adverse sub formă de tabel**

<b>Clasa de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Prevenirea ETV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV)</b>	<b>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)</b>	<b>Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)</b>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			
Anemie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			
Hipersensibilitate, edem alergic și anafilaxie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
Hemoragie cerebrală <sup>†</sup>	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Rare
<i>Tulburări oculare</i>			
Hemoragii la nivelul ochiului (inclusiv hemoragie conjunctivală)	Rare	Frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări vasculare</i>			
Hemoragii, hematoame	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipotensiune arterială (inclusiv hipotensiune arterială legată de efectuarea unei proceduri)	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Hemoragie intraabdominală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			
Epistaxis	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoptizie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Hemoragii la nivelul căilor respiratorii	Cu frecvență necunoscută	Rare	Rare
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>			

<b>Clasa de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Prevenirea ETV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV)</b>	<b>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)</b>	<b>Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)</b>
Greață	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastro-intestinală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie hemoroidală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Hemoragie bucală	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hematochezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Hemoragie rectală, sângerare gingivală	Rare	Frecvente	Frecvente
Hemoragie retroperitoneală	Cu frecvență necunoscută	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			
Teste ale funcției hepatice anormale, aspartat aminotransferază cu valori crescute, fosfatază alcalină serică cu valori crescute, bilirubină serică cu valori crescute	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Gama-glutamyltransferază cu valori crescute	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Alanin aminotransferază cu valori crescute	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
Erupție cutanată tranzitorie	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Frecvente
Alopecie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Eritem polimorf	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Vasculită cutanată	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			
Hemoragie la nivel muscular	Rare	Rare	- Mai puțin frecvente
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			
Hematurie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			
Hemoragie vaginală anormală, hemoragie urogenitală	- Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
Sângerare la nivelul locului de aplicare	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>			

<b>Clasa de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Prevenirea ETV la pacienți adulți la care s-a efectuat intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV)</b>	<b>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)</b>	<b>Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)</b>
Testul sângerării oculte pozitiv	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>			
Contuzie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie după efectuarea unei proceduri (inclusiv hematom după efectuarea unei proceduri, hemoragie la nivelul plăgii, hematom la locul puncției vasculare și hemoragie la locul montării cateterului), secreție la nivelul plăgii, hemoragie la locul inciziei (inclusiv hematom la locul inciziei), hemoragie operatorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Hemoragie traumatică	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

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

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

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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

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

La subiecții sănătoși, administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după ingestia unei doze de 20 mg de apixaban a redus valoarea medie a ASC pentru apixaban cu 50% și, respectiv, 27% și nu a avut impact asupra  $C_{max}$ . Timpul mediu de înjumătățire al apixaban a scăzut de la 13,4 ore la administrarea izolată a apixaban la 5,3 ore și, respectiv, 4,9 ore la administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore

după apixaban. Astfel, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în managementul supradozajului cu apixaban sau în cazul ingestiei accidentale a acestuia.

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

În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore, trebuie luată în considerare consultarea unui expert în coagulare.

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Efecte farmacodinamice

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

Apixaban demonstrează de asemenea activitate anti-factor Xa evidențiată prin reducerea activității enzimatică a Factorului Xa în multiple kit-uri comerciale anti-factor Xa, cu toate acestea rezultatele diferă între kit-uri. Datele din studii clinice sunt disponibile numai pentru testul cromogenic Rotachrom® pentru heparină. Activitatea anti- factor Xa evidențiază o relație strânsă, directă, de linearitate cu concentrațiile plasmatice ale apixaban, atingând valorile maxime odată cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime pentru apixaban. Relația dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti- factor Xa este aproximativ lineară într-un interval larg de doze de apixaban.



Tabelul 3 de mai jos prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa pentru fiecare indicație. La pacienții tratați cu apixaban pentru prevenirea ETV după intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,6 ori a concentrațiilor maxime până la minime. La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară tratați cu apixaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,7 ori a concentrațiilor maxime până la minime. La pacienții tratați cu apixaban pentru tratamentul TVP și al EP sau prevenirea TVP și a EP recurente, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 2,2 ori a concentrațiilor maxime până la minime.

Tabelul 3: Expunerea estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa

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

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

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

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

În comparație cu enoxaparina, apixaban a demonstrat o reducere superioară statistic a evenimentelor din obiectivul principal cuprinzând toate ETV/toate cauzele de deces, precum și a celor din obiectivul major ETV, cuprinzând tromboza venoasă profundă (TVP), embolia pulmonară (EP) fără evoluție letală și deces asociat cu ETV, în intervențiile chirurgicale de artroplastie a șoldului și a genunchiului (vezi tabelul 4).

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din studiile pivot de fază III

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

Obiectivele de siguranță ale sângerărilor majore, obiectivul format din sângerările majore și sângerările cu relevanță clinică care nu sunt majore (clinically relevant non-major - CRNM) și toate sângerările, au prezentat incidență comparabilă la pacienții cărora li s-a administrat apixaban 2,5 mg comparativ cu enoxaparină 40 mg (vezi tabelul 5). Criteriul referitor la toate sângerările a inclus sângerările de la locul intervenției chirurgicale.

Tabelul 5: Rezultatele privind sângerările din studiile pivot de fază III\*

	<b>ADVANCE-3</b>		<b>ADVANCE-2</b>	
	Apixaban 2,5 mg p.o. de două ori pe zi 35 ± 3 z	Enoxaparină 40 mg s.c. o dată pe zi 35 ± 3 z	Apixaban 2,5 mg p.o. de două ori pe zi 12 ± 2 z	Enoxaparină 40 mg s.c. o dată pe zi 12 ± 2 z
Total pacienți tratați	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
<b>În timpul tratamentului<sup>1</sup></b>				
Majore	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Letale	0	0	0	0
Majore + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Toate	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Perioada de tratament postoperator<sup>2</sup></b>				
Majore	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Letale	0	0	0	0
Majore + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Toate	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

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

<sup>1</sup> Include evenimente apărute după prima doză de enoxaparină (preoperator)

<sup>2</sup> Include evenimente apărute după prima doză de apixaban (postoperator)

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

În intervențiile chirurgicale de artroplastie a genunchiului, pe parcursul perioadei destinate de tratament, în grupul tratat cu apixaban au fost diagnosticate 4 cazuri de EP, iar în grupul tratat cu enoxaparină nu au fost diagnosticate asemenea cazuri. Nu există o explicație a acestui număr mai mare de EP.

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

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

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

#### Studiul ARISTOTLE

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

În cadrul studiului, apixaban a realizat o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind prevenirea accidentului vascular cerebral (hemoragic sau ischemic) și a emboliei sistemice (vezi tabelul 6) comparativ cu warfarina.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială în studiul ARISTOTLE

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

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

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

Criteriile cheie de evaluare secundare privind sângerarea majoră și decesul de orice cauză au fost testate printr-o strategie de testare ierarhică pre-specificată pentru a controla erorile generale de tip 1 din studiu. Superioritatea semnificativă statistic a fost, de asemenea, obținută în cazul criteriilor secundare cheie privind cele două sângerări majore și decesul de orice cauză (vezi tabelul 7). Odată cu îmbunătățirea monitorizării INR, beneficiile observate pentru apixaban comparativ cu warfarina privind decesul de orice cauză s-au diminuat.

Tabelul 7: Criteriile secundare de evaluare la pacienții cu fibrilație atrială în studiul ARISTOTLE

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

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

† † Relevant clinic, non-major

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

Rezultatele eficacității în subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS<sub>2</sub>, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat, au fost concordante cu rezultatele eficacității primare pentru populația generală din acest studiu.

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

Rezultatele privind sângerările majore din subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS<sub>2</sub>, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat au fost concordante cu rezultatele pentru populația generală din acest studiu.

#### Studiul AVERROES

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

Motivele frecvente pentru ca un pacient să nu fie candidat la tratamentul cu AVK în studiul AVERROES au cuprins: incapacitatea/probabilitatea scăzută de a obține un INR care să se încadreze în intervalele recomandate (42,6%), refuzul pacienților de a fi tratați cu AVK (37,4%), scorul CHADS<sub>2</sub> = 1 și lipsa recomandării AVK de către medic (21,3%), lipsa de complianță a pacientului cu privire la respectarea instrucțiunilor legate de administrarea medicamentelor AVK (15,0%) și dificultate/dificultate așteptată de a contacta pacientul în cazul necesității de schimbare urgentă a dozei (11,7%).

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

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

În cadrul studiului, apixaban a realizat o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind prevenirea accidentului vascular cerebral (hemoragic, ischemic sau nespecificat) sau a emboliei sistemice (vezi tabelul 8) comparativ cu AAS.

Tabelul 8: Rezultatele cheie privind eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES

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

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

† Criteriu secundar

Nu au existat diferențe semnificative statistic privind incidența sângerărilor majore între apixaban și AAS (vezi tabelul 9).

Tabelul 9: Evenimente hemoragice la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES

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

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

† Clinically Relevant Non-Major

#### *Pacienții FANV cu SCA și/sau supuși ICP*

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

Pacienții au fost randomizați la un interval de până la 14 zile după SCA și/sau ICP către grupul apixaban 5 mg de două ori pe zi (2,5 mg de două ori pe zi dacă erau întrunite două sau mai multe din criteriile de reducere a dozei; 4,2% au primit o doză mai scăzută) sau AVK și către fie AAS (81 mg o dată pe zi) sau placebo. Vârsta medie a fost de 69,9 ani, 94% din pacienții randomizați au avut un scor CHA2DS2-VASc > 2, și 47% au avut un scor HAS-BLED > 3. Pentru pacienții randomizați către AVK, proporția de timp în care s-a realizat intervalul terapeutic (TTR) (INR 2-3) a fost 56%, cu 32% din timp sub TTR și 12% peste TTR.

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

În comparația AAS față de placebo, criteriul final principal de siguranță de sângerare majoră ISTH sau CRNM în luna 6 a apărut la 367 (16,1%), și respectiv la 204 (9,0%) pacienți din brațul cu AAS și din brațul cu placebo (RR=1,88, Î 95%: 1,58, 2,23; valoarea p bilaterală <0,0001).

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

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

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

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

### Pacienți supuși cardioversiei

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

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

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

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

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

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

### Studiul AMPLIFY

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

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

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

În cadrul studiului, s-a demonstrat că apixaban este non-inferior față de enoxaparină/warfarină în ceea ce privește criteriul principal combinat reprezentat de ETV recurent simptomatic adjuocat (TVP nonletală sau EP nonletală) sau decesele corelate cu ETV (vezi tabelul 10).

Tabelul 10: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY

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

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

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

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerările majore. În cadrul studiului, apixaban a fost statistic superior enoxaparinei/warfarinei în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a siguranței [risc relativ 0,31, interval de încredere 95% (0,17, 0,55), valoarea p <0,0001] (vezi tabelul 11).

Tabelul 11: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY

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

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

#### Studiul AMPLIFY-EXT

În studiul AMPLIFY-EXT, a fost randomizat un număr total de 2482 pacienți pentru a primi tratament cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi administrat oral, apixaban 5 mg de două ori pe zi administrat oral sau placebo timp de 12 luni după încheierea tratamentului anticoagulant inițial cu durată de 6 până la



12 luni. Dintre aceștia, 836 pacienți (33,7%) au participat în studiul AMPLIFY înainte de înrolarea în studiul AMPLIFY-EXT.

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

În cadrul studiului, ambele doze de apixaban au fost statistic superioare față de placebo în ceea ce privește criteriul principal reprezentat de ETV simptomatice, recurente (TVP nonletală sau EP nonletală) sau deces de orice cauză (vezi tabelul 12).

Tabelul 12: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risc relativ (Î 95%)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
ETV recurente sau deces de orice cauză	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) <sup>¥</sup>	0,19 (0,11, 0,33) <sup>¥</sup>
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Deces de orice cauză	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
ETV recurente sau deces asociat ETV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
ETV recurente sau deces de cauză CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
TVP nonletală <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
EP nonletală <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Deces asociat ETV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

<sup>¥</sup> Valoarea  $p < 0,0001$

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

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

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

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerare majoră pe durata tratamentului. În cadrul studiului, incidența sângerărilor majore pentru ambele doze de apixaban nu a fost statistic diferită de placebo. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește incidența sângerărilor majore + CRNM, minore și sângerărilor per ansamblu între grupurile care au primit tratament cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi și placebo (vezi tabelul 13).

Tabelul 13: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY-EXT

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

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

#### Copii și adolescenți

Nu există nicio utilizare autorizată la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

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

În cadrul studiului PREVAPIX-ALL, în total 512 pacienți cu vârsta  $\geq 1$  până la  $<18$  ani cu LAL sau LL nou diagnosticat, cărora li s-a administrat chimioterapie de inducție incluzând asparaginază prin intermediul unui dispozitiv de acces venos central fixat pentru o perioadă de timp, au fost randomizați 1:1 pentru tromboprofilaxie în regim deschis cu apixaban sau terapie de îngrijire standard (fără anticoagulare sistemică). Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 14). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 2,5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 25 de zile.

Tabelul 14: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul PREVAPIX-ALL

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

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

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

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

SAXOPHONE a fost un studiu comparativ randomizat 2:1, în regim deschis, multi-centric, care a inclus pacienți cu vârsta de la 28 zile până la <18 ani, cu boală cardiacă congenitală sau dobândită care necesitau anticoagulare. Pacienților li s-a administrat fie apixaban, fie terapie de îngrijire standard pentru tromboprofilaxie cu un antagonist al vitaminei K sau heparină cu greutate moleculară mică. Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 15). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 331 zile.

**Tabelul 15: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul SAXOPHONE**

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

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

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

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a apixaban în doze de până la 10 mg este de aproximativ 50%. Apixaban este absorbit rapid cu atingerea concentrațiilor maxime ( $C_{max}$ ) la 3 până 4 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimente nu afectează ASC sau  $C_{max}$  la doza de 10 mg. Apixaban poate fi administrat cu sau fără alimente.

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

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

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

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

#### Distribuție

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

#### Metabolizare și eliminare

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

Apixaban are un clearance total de aproximativ 3,3 l/oră și un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore.

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

#### Vârșnici

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

#### Insuficiența renală

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

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

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

#### Insuficiența hepatică

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

#### Sex

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

#### Origine etnică și rasă

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

#### Greutate corporală

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

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamie

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Lactoză  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Film:

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blisterile din PVC-PVdC/Al sunt disponibile cu 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 și 200 comprimate filmate.

Blisterile din PVC-PVdC/Al sunt disponibile în blistere doză unitară cu 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 și 168 x 1 comprimat filmat.

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă cu filet continuu cu protecție pentru copii, care conține 60, 100, 168, 180, 200 și 1 000 comprimate filmate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

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

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 iulie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 5 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat a 5 mg conține lactoză 103,95 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate ovale, de culoare roz, cu lungimea de aproximativ 9,8 mm, cu lățimea de 5,2 mm, biconvexe, filmate, marcate cu „IU2” pe o față și netede pe cealaltă față.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

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

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

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

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

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

#### *Reducerea dozei*

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

Tratamentul trebuie continuat pe termen îndelungat.



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

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

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

Tabelul 1: **Shemă terapeutică recomandată (tETV)**

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

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

Omiterea administrării unei doze

Dacă se omite administrarea unei doze, pacientul va trebui să ia Apixaban Accord imediat și apoi să continue cu administrarea uzuală de două ori pe zi.

Schimbarea tratamentului

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

Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Apixaban Accord

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

Schimbarea tratamentului de la Apixaban Accord la AVK

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

*Vârșnici*

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

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

### Insuficiență renală

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

- pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

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

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

- pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), apixaban trebuie utilizat cu precauție;

- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienții trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi.

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

### Insuficiență hepatică

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

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

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

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

### Greutate corporală

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

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

### Sex

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

### Pacienți supuși ablației prin cateter (FANV)

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

### Pacienți supuși cardioversiei

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

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

Pentru pacienții care încep tratamentul cu apixaban, trebuie administrate 5 mg de două ori pe zi timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1). Regimul de dozare trebuie redus la 2,5 mg apixaban administrat de două ori pe zi timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei (vezi pct. de mai sus *Reducerea dozei și Insuficiență renală*).

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

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

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

#### *Copii și adolescenți*

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

#### Mod de administrare

##### Administrare orală

Apixaban Accord trebuie administrat cu apă, cu sau fără alimente.

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

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

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sângerare activă semnificativă clinic.
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 5.2).
- Leziune sau afecțiune dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologică, hemoragie

- intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale.
- Tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivate de heparină (fondaparinux, etc.), anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, dabigatran, etc.), cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2), în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau atunci când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Riscul de hemoragie

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

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

Este disponibil un medicament pentru a inversa activitatea anti-factor Xa a apixabanului.

##### Interacțiunea cu alte medicamente care afectează hemostaza

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

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

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

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

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

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

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

Într-un studiu clinic la pacienți cu risc crescut post sindrom coronarian acut, caracterizați prin multiple comorbidități cardiace și non-cardiace, care au fost tratați cu AAS sau o combinație de AAS și

clopidogrel, a fost raportată o creștere semnificativă a riscului de sângerare majoră conform ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) în cazul apixaban (5,13% pe an) comparativ cu placebo (2,04% pe an).

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

#### Pacienții cu proteze valvulare cardiace

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

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

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

#### Intervențiile chirurgicale și procedurile invazive

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

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

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

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

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

#### Întreruperea temporară

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

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

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

#### Pacienți cu neoplasm malign în evoluție

Pacienții cu cancer în evoluție pot avea un risc crescut atât pentru tromboembolie venoasă, cât și pentru evenimente hemoragice. Atunci când apixaban este avut în vedere pentru tratamentul TVP sau

EP la pacienții cu cancer, trebuie făcută o evaluare atentă a beneficiilor față de riscuri (vezi și pct. 4.3).

#### Pacienți cu insuficiență renală

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

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

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

#### Vârstnici

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

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

#### Greutate corporală

Greutatea corporală scăzută ( $< 60$  kg) poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

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

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

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

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

#### Interacțiuni cu inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

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

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

pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente, apixaban trebuie utilizat cu precauție;

pentru tratamentul TVP și tratamentul EP, apixaban nu trebuie utilizat, deoarece eficacitatea poate fi compromisă.

#### Parametrii de laborator

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

#### Informații despre excipienți

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

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Inhibitorii CYP3A4 și gp-P

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

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

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

#### Inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

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

pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, deoarece eficacitatea poate fi compromisă (vezi pct. 4.4).

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

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

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

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

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

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

În ciuda acestor observații, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat atunci când medicamentele antiplachetare sunt administrate concomitent cu apixaban. Apixaban trebuie utilizat cu prudență în asociere cu ISRS/IRSN, AINS, AAS și/sau inhibitori P2Y<sub>12</sub>, deoarece aceste medicamente provoacă în mod normal creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

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

#### Alte tratamente concomitente

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

#### Efectul apixaban asupra altor medicamente

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



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

#### *Digoxină*

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

#### *Naproxen*

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

#### *Atenolol*

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

#### Cărbune activat

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

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

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

#### Alăptarea

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

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

#### Fertilitatea

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

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

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 2, sunt prezentate reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile), pentru FANV și, respectiv, tETV.

Tabelul 2: **Reacțiile adverse sub formă de tabel**

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

<b>Clasa de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)</b>	<b>Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)</b>
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		
Teste ale funcției hepatice anormale, aspartat aminotransferază cu valori crescute, fosfatază alcalină serică cu valori crescute, bilirubină serică cu valori crescute	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Gama-glutamilttransferază cu valori crescute	Frecvente	Frecvente
Alanin aminotransferază cu valori crescute	Mai puțin frecvente	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Frecvente
Alopecie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Eritem polimorf	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Vasculită cutanată	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		
Hemoragie la nivel muscular	Rare	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		
Hematurie	Frecventă	Frecventă
<i>Tulburări ale aparatului genital și sâmului</i>		
Hemoragie vaginală anormală, hemoragie urogenitală	Mai puțin frecvente	Frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		
Sângerare la nivelul locului de aplicare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>		
Testul sângerării oculte pozitiv	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>		
Contuzie	Frecvente	Frecvente
Hemoragie după efectuarea unei proceduri (inclusiv hematom după efectuarea unei proceduri, hemoragie la nivelul plăgii, hematom la locul puncției vasculare și hemoragie la locul montării cateterului), secreție la nivelul plăgii, hemoragie la locul inciziei (inclusiv hematom la locul inciziei), hemoragie operatorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Hemoragie traumatică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

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

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

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

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

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

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

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

În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore, trebuie luată în considerare consultarea unui expert în coagulare.

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

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

demonstrat eficacitatea antitrombotică de prevenire a trombozei arteriale și venoase la doze la care se păstrează hemostaza.

#### Efecte farmacodinamice

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

Apixaban demonstrează de asemenea activitate anti-factor Xa evidențiată prin reducerea activității enzimatică a Factorului Xa în multiple kit-uri comerciale anti- factor Xa, cu toate acestea rezultatele diferă între kit-uri. Datele din studii clinice sunt disponibile numai pentru testul cromogenic Rotachrom® pentru heparină. Activitatea anti- factor Xa evidențiază o relație strânsă, directă, de linearitate cu concentrațiile plasmatice ale apixaban, atingând valorile maxime odată cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime pentru apixaban. Relația dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti- factor Xa este aproximativ lineară într-un interval larg de doze de apixaban.

Tabelul 3 de mai jos prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa. La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară tratați cu apixaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,7 ori a concentrațiilor maxime până la minime. La pacienții tratați cu apixaban pentru tratamentul TVP și al EP sau prevenirea TVP și a EP recurente, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 2,2 ori a concentrațiilor maxime până la minime.

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

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

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

## Eficacitate și siguranță clinică

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

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

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

### Studiul ARISTOTLE

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

În cadrul studiului, apixaban a realizat o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind prevenirea accidentului vascular cerebral (hemoragic sau ischemic) și a emboliei sistemice (vezi tabelul 4) comparativ cu warfarina.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială în studiul ARISTOTLE

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

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

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

Criteriile cheie de evaluare secundare privind sângerarea majoră și decesul de orice cauză au fost testate printr-o strategie de testare ierarhică pre-specificată pentru a controla erorile generale de tip 1 din studiu. Superioritatea semnificativă statistic a fost, de asemenea, obținută în cazul criteriilor secundare cheie privind cele două sângerări majore și decesul de orice cauză (vezi tabelul 5). Odată cu îmbunătățirea monitorizării INR, beneficiile observate pentru apixaban comparativ cu warfarina privind decesul de orice cauză s-au diminuat.

Tabelul 5: Criteriile secundare de evaluare la pacienții cu fibrilație atrială în studiul ARISTOTLE

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

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

† Relevant clinic, non-major

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

Rezultatele eficacității în subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS<sub>2</sub>, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat, au fost concordante cu rezultatele eficacității primare pentru populația generală din acest studiu.

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

Rezultatele privind sângerările majore din subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS<sub>2</sub>, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat au fost concordante cu rezultatele pentru populația generală din acest studiu.

#### Studiul AVERROES

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

Motivele frecvente pentru ca un pacient să nu fie candidat la tratamentul cu AVK în studiul AVERROES au cuprins: incapacitatea/probabilitatea scăzută de a obține un INR care să se încadreze în intervalele recomandate (42,6%), refuzul pacienților de a fi tratați cu AVK (37,4%), scorul CHADS<sub>2</sub> = 1 și lipsa recomandării AVK de către medic (21,3%), lipsa de complianță a pacientului cu privire la respectarea instrucțiunilor legate de administrarea medicamentelor AVK (15,0%) și dificultate/dificultate așteptată de a contacta pacientul în cazul necesității de schimbare urgentă a dozei (11,7%).

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

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

În cadrul studiului, apixaban a realizat o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind prevenirea accidentului vascular cerebral (hemoragic, ischemic sau nespecificat) sau a emboliei sistemice (vezi tabelul 6) comparativ cu AAS.

Tabelul 6: Rezultatele cheie privind eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES

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

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

† Criteriu secundar

Nu au existat diferențe semnificative statistic privind incidența sângerărilor majore între apixaban și AAS (vezi tabelul 7).

Tabelul 7: Evenimente hemoragice la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES

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

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

† Clinically Relevant Non-Major

#### Pacienții FANV cu SCA și/sau supuși ICP

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

Pacienții au fost randomizați la un interval de până la 14 zile după SCA și/sau ICP către grupul apixaban 5 mg de două ori pe zi (2,5 mg de două ori pe zi dacă erau întrunite două sau mai multe din criteriile de reducere a dozei; 4,2% au primit o doză mai scăzută) sau AVK și către fie AAS (81 mg o



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

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

În comparația AAS față de placebo, criteriul final principal de siguranță de sângerare majoră ISTH sau CRNM în luna 6 a apărut la 367 (16,1%), și respectiv la 204 (9,0%) pacienți din brațul cu AAS și din brațul cu placebo (RR=1,88, ÎI 95%: 1,58, 2,23; valoarea p bilaterală <0,0001).

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

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

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

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

#### Pacienți supuși cardioversiei

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

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

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

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

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

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

### STUDIUL AMPLIFY

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

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

În cadrul studiului, s-a demonstrat că apixaban este non-inferior față de enoxaparină/warfarină în ceea ce privește criteriul principal combinat reprezentat de ETV recurent simptomatic adjudecat (TVP nonletală sau EP nonletală) sau decesele corelate cu ETV (vezi tabelul 8).

Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY

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

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

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

amplizarea indexului EP, localizarea trombului în TVP și utilizarea parenterală de heparină în antecedente a fost în general concordantă.

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerările majore. În cadrul studiului, apixaban a fost statistic superior enoxaparinei/warfarinei în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a siguranței [risc relativ 0,31, interval de încredere 95% (0,17, 0,55), valoarea  $p < 0,0001$ ] (vezi tabelul 9).

Tabelul 9: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY

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

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

#### STUDIUL AMPLIFY-EXT

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

În cadrul studiului, ambele doze de apixaban au fost statistic superioare față de placebo în ceea ce privește criteriul principal reprezentat de ETV simptomatice, recurente (TVP nonletală sau EP nonletală) sau deces de orice cauză (vezi tabelul 10).

Tabelul 10: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY-EXT

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

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

‡ Valoarea p < 0,0001

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

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

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

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerare majoră pe durata tratamentului. În cadrul studiului, incidența sângerărilor majore pentru ambele doze de apixaban nu a fost statistic diferită de placebo. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește incidența sângerărilor majore + CRNM, minore și sângerărilor per ansamblu între grupurile care au primit tratament cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi și placebo (vezi tabelul 11).

Tabelul 11: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY-EXT

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

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

## Copii și adolescenți

Nu există nicio utilizare autorizată la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

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

În cadrul studiului PREVAPIX-ALL, în total 512 pacienți cu vârsta  $\geq 1$  până la  $<18$  ani cu LAL sau LL nou diagnosticat, cărora li s-a administrat chimioterapie de inducție incluzând asparaginază prin intermediul unui dispozitiv de acces venos central fixat pentru o perioadă de timp, au fost randomizați 1:1 pentru tromboprofilaxie în regim deschis cu apixaban sau terapie de îngrijire standard (fără anticoagulare sistemică). Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 12). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 2,5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 25 de zile.

**Tabelul 12: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul PREVAPIX-ALL**

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

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

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

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

SAXOPHONE a fost un studiu comparativ randomizat 2:1, în regim deschis, multi-centric, care a inclus pacienți cu vârsta de la 28 zile până la  $<18$  ani, cu boală cardiacă congenitală sau dobândită care necesitau anticoagulare. Pacienților li s-a administrat fie apixaban, fie terapie de îngrijire standard pentru tromboprofilaxie cu un antagonist al vitaminei K sau heparină cu greutate moleculară mică. Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 13). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 331 zile.

**Tabelul 13: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul SAXOPHONE**

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

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

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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a apixaban în doze de până la 10 mg este de aproximativ 50%. Apixaban este absorbit rapid cu atingerea concentrațiilor maxime ( $C_{max}$ ) la 3 până 4 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimente nu afectează ASC sau  $C_{max}$  la doza de 10 mg. Apixaban poate fi administrat cu sau fără alimente.

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

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

În urma administrării unui comprimat de apixaban 5 mg zdrobit dizolvat în 60 ml de soluție de glucoză 5% și administrat prin sondă nazogastrică, expunerea a fost similară cu cea observată în alte

studii clinice în care subiecților sănătoși li s-a administrat o doză orală unică de un comprimat de apixaban 5 mg.

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

#### Distribuție

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

#### Metabolizare și eliminare

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

Apixaban are un clearance total de aproximativ 3,3 l/oră și un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore.

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

#### Vârșnici

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

#### Insuficiența renală

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

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

#### Insuficiența hepatică

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

### Sex

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

### Origine etnică și rasă

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

### Greutate corporală

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

### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Lactoză

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Laurilsulfat de sodiu

Stearat de magneziu

#### Film:

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Triacetină

Oxid roșu de fer (E172)



## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blisterele din PVC-PVdC/Al sunt disponibile cu 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 și 200 comprimate filmate.

Blisterele din PVC-PVdC/Al sunt disponibile în blistere doză unitară cu 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 și 168 x 1 comprimat filmat.

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă cu filet continuu cu protecție pentru copii, care conține 60, 100, 168, 180, 200 și 1 000 comprimate filmate.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

EU/1/20/1458/022

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

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 iulie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.  
64th Km National Road Athens, Lamia,  
Schimatari, 32009,  
Grecia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că tuturor medicilor de la care se așteaptă să prescrie apixaban le sunt furnizate următoarele materiale educaționale:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul medicului care prescrie
- Cardurile de atenționare pentru pacient

Elementele cheie ale Ghidul medicului care prescrie:

- Detalii privind populația cu risc mai mare de sângerare
- Dozele recomandate și îndrumări privind dozele pentru diferite indicații
- Recomandări privind ajustarea dozei la grupele de pacienți cu risc, incluzând pacienții cu insuficiență renală sau hepatică
- Ghid privind trecerea de la sau la tratamentul cu Apixaban Accord
- Ghid privind intervențiile chirurgicale sau procedurile invazive, precum și întreruperea temporară a tratamentului
- Gestionarea situațiilor de supradozaj și a hemoragiilor
- Utilizarea testelor de coagulare și interpretarea lor
- Faptul că toți pacienții trebuie să aibă la dispoziție Cardul de atenționare pentru pacient și să fie consiliați cu privire la:
  - Semne sau simptome de sângerare și când să solicite asistență unui profesionist în domeniul sănătății
  - Importanța respectării tratamentului
  - Necesitatea de a avea Cardul de atenționare pentru pacient la ei în orice moment
  - Necesitatea de a informa profesioniștii în domeniul sănătății că ei urmează tratament cu Apixaban Accord, în cazul în care este necesar să fie supuși unei intervenții chirurgicale sau proceduri invazive.

Elementele cheie ale Cardului de atenționare pentru pacient:

- Semne sau simptome de sângerare și când să solicite asistență unui profesionist în domeniul sănătății
- Importanța respectării tratamentului
- Necesitatea de a avea Cardul de atenționare pentru pacient la ei în orice moment
- Necesitatea de a informa profesioniștii în domeniul sănătății că ei urmează tratament cu Apixaban Accord, în cazul în care este necesar să fie supuși unei intervenții chirurgicale sau proceduri invazive.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE CU AMBALAJUL PE UNITATE 2,5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 2,5 mg comprimate filmate  
apixaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 2,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

10 comprimate filmate  
14 comprimate filmate  
20 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
112 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
200 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER CU AMBALAJUL PE UNITATE 2,5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 2,5 mg comprimate  
apixaban

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE CU AMBALAJUL PE UNITATE 5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 5 mg comprimate filmate  
apixaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

10 comprimate filmate  
14 comprimate filmate  
20 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
60 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
112 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
200 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Apixaban Accord 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER CU AMBALAJUL PE UNITATE 5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 5 mg comprimate  
apixaban

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE CU AMBALAJUL PE UNITATE, CARE CONȚINE BLISTERE UNIDOZĂ 2,5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 2,5 mg comprimate filmate  
apixaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 2,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
10 x 1 comprimat filmat  
20 x 1 comprimat filmat  
28 x 1 comprimat filmat  
56 x 1 comprimat filmat  
60 x 1 comprimat filmat  
100 x 1 comprimat filmat  
168 x 1 comprimat filmat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**  
**BLISTERE DOZĂ UNITARĂ 2,5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 2,5 mg comprimate  
apixaban

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE CU AMBALAJUL PE UNITATE, CARE CONȚINE BLISTERE DOZĂ UNITARĂ  
5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 5 mg comprimate filmate  
apixaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

10 x 1 comprimat filmat  
20 x 1 comprimat filmat  
28 x 1 comprimat filmat  
56 x 1 comprimat filmat  
60 x 1 comprimat filmat  
100 x 1 comprimat filmat  
168 x 1 comprimat filmat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Apixaban Accord 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**  
**BLISTERE UNIDOZĂ 5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 5 mg comprimate  
apixaban

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE CU AMBALAJUL FLACONULUI 2,5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 2,5 mg comprimate filmate  
apixaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 2,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
200 comprimate filmate  
1000 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Apixaban Accord 2,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**



**ETICHETĂ PENTRU CU AMBALAJUL FLACONULUI 2,5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 2,5 mg comprimate  
apixaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 2,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
60 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
200 comprimate filmate  
1000 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE CU AMBALAJUL FLACONULUI 5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 5 mg comprimate filmate  
apixaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
200 comprimate filmate  
1000 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Apixaban Accord 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****ETICHETĂ PENTRU CU AMBALAJUL FLACONULUI 5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Accord 5 mg comprimate  
apixaban

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat  
60 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
168 comprimate filmate  
180 comprimate filmate  
200 comprimate filmate  
1000 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**CARD DE ATENȚIONARE PENTRU PACIENT**

## Apixaban Accord (apixaban)

### Card de atenționare pentru pacient

#### Purtați întotdeauna acest card asupra dumneavoastră

**Arătați acest card farmacistului dumneavoastră, dentistului dumneavoastră sau altor profesioniști din domeniul sănătății care vă oferă asistență medicală.**

**Urmez tratament anticoagulant cu Apixaban Accord (apixaban) pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge**

**Vă rugăm să completați această secțiune sau cereți medicului dumneavoastră să o completeze**

Nume:

Data nașterii:

Indicație:

Doză:     mg de două ori pe zi

Numele medicului:

Numărul de telefon al medicului:

#### Informații pentru pacienți

- Luați Apixaban Accord în mod regulat așa cum ați fost instruit. Dacă omiteți o doză, luați-o imediat ce vă amintiți și continuați să respectați schema de administrare.
- Nu opriți tratamentul cu Apixaban Accord fără a discuta cu medicul dumneavoastră, deoarece există riscul de a suferi un accident vascular cerebral sau alte complicații.
- Apixaban Accord ajută la subțierea sângelui dumneavoastră. Cu toate acestea, aceasta poate duce la creșterea riscului de sângerare.
- Semnele și simptomele de sângerare includ apariția vânătăilor sau sângerărilor sub piele, scaune de culoare închisă, prezența de sânge în urină, sângerări nazale, amețeli, oboseală, paloare sau slăbiciune, durere de cap severă apărută brusc, expectorație cu sânge sau vărsături cu sânge.
- Dacă sângerarea nu se oprește de la sine, **solicitați imediat asistență medicală.**
- Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală sau orice procedură invazivă, informați-l pe medicul dumneavoastră că luați Apixaban Accord.

#### Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Apixaban Accord (apixaban) este un anticoagulant oral care acționează prin inhibarea selectivă directă a factorului Xa.
- Apixaban Accord poate crește riscul de sângerare. În cazul apariției unor sângerări majore, tratamentul trebuie oprit imediat.
- Tratamentul cu Apixaban Accord nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii. Un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență (testele de evaluare a coagulării cum sunt timpul de protrombină (TP), INR (raportul internațional normalizat) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) nu sunt recomandate) – vezi RCP.
- Este disponibil un medicament pentru a inversa activitatea anti-factor Xa a apixabanului.

## **B. PROSPECTUL**



## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Apixaban Accord 2,5 mg comprimate filmate**

Apixaban

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Apixaban Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Apixaban Accord
3. Cum să luați Apixaban Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Apixaban Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Apixaban Accord și pentru ce se utilizează**

Apixaban Accord conține ca substanță activă apixaban și aparține unei clase de medicamente denumite anticoagulante. Acest medicament acționează prin prevenirea formării de cheaguri de sânge prin blocarea Factorului Xa, care este un component important în coagularea sângelui.

Apixaban Accord este utilizat la adulți:

- pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge (tromboză venoasă profundă [TVP]) după intervenții chirurgicale de înlocuire a șoldului sau genunchiului. După o intervenție chirurgicală la șold sau genunchi puteți prezenta un risc mai mare de a vi se forma cheaguri de sânge la nivelul venelor picioarelor. Aceasta poate determina umflarea picioarelor, cu sau fără dureri. Dacă un cheag de sânge se desprinde și ajunge de la nivelul picioarelor la plămâni, poate bloca curgerea sângelui determinând senzație de lipsă de aer, cu sau fără dureri în piept. Această afecțiune (embolie pulmonară) poate pune în pericol viața și necesită asistență medicală imediată.
- pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge la nivelul inimii în cazul pacienților cu bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială) și cel puțin un factor de risc suplimentar. Cheagurile de sânge se pot desprinde și pot ajunge până la creier, determinând un accident vascular cerebral, sau la alte organe, împiedicând curgerea normală a sângelui către organul respectiv (situație cunoscută, de asemenea, sub denumirea de embolie sistemică). Un accident vascular cerebral poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală imediată.
- pentru a trata cheagurile de sânge formate la nivelul venelor picioarelor (tromboză venoasă profundă) și al vaselor de sânge din plămânii dumneavoastră (embolie pulmonară) și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vasele de sânge de la nivelul picioarelor și/sau plămânilor.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Apixaban Accord

### Nu luați Apixaban Accord dacă:

- **sunteți alergic** la apixaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- prezentați **sângerări în exces**
- aveți o **afecțiune a unui organ** al corpului care crește riscul de sângerare gravă (cum este **ulcer activ sau ulcer recent** la nivelul stomacului sau intestinului, **sângerare recentă la nivelul creierului**)
- aveți o **boală de ficat** care poate duce la risc crescut de sângerare (coagulopatie hepatică)
- **luați medicamente care împiedică coagularea sângelui** (de exemplu warfarină, rivaroxaban, dabigatran sau heparină), cu excepția cazului în care este vorba despre schimbarea tratamentului anticoagulant, despre montarea unei linii venoase sau arteriale și vi se administrează heparină pe această linie pentru a o menține deschisă sau dacă un tub este introdus în vasul de sânge (ablație prin cateter) pentru a trata bătăile neregulate ale inimii (aritmie).

### Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele:

- un **risc crescut de sângerare**, de exemplu:
  - **tulburări de sângerare**, inclusiv afecțiuni care rezultă în scăderea activității plachetare
  - **tensiune arterială foarte mare**, necontrolată prin tratament medical
  - aveți vârsta mai mare de 75 ani
  - greutatea dumneavoastră este de 60 kg sau mai puțin
- o **boală de rinichi severă sau dacă sunteți dializat**
- o **problemă la ficat sau ați avut probleme la ficat**

Acest medicament va fi utilizat cu precauție la pacienții cu semne de afectare a funcției ficatului.

- **ați avut un tub (cateter) sau ați făcut o injecție în coloana vertebrală** (pentru anestezie sau reducerea durerii), medicul dumneavoastră vă va spune să luați acest medicament la 5 ore sau mai mult după îndepărtarea cateterului
- dacă aveți **proteză la o valvă a inimii**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți tensiune arterială oscilantă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea cheagului de sânge de la nivelul plămânilor

Aveți grijă deosebită când luați Apixaban Accord

- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o afecțiune a sistemului imunitar care determină un risc mărit de cheaguri de sânge), spuneți-i medicului dumneavoastră, care va hotărî dacă poate fi necesară schimbarea tratamentului.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală sau o procedură care poate provoca sângerare, medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți temporar administrarea acestui medicament pentru o perioadă scurtă de timp. Dacă nu sunteți sigur dacă o anumită procedură vă poate provoca o sângerare, discutați cu medicul dumneavoastră.

### Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

### Apixaban Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot crește efectele Apixaban Accord în timp ce altele pot scădea aceste efecte. Medicul dumneavoastră va decide dacă veți urma tratament cu Apixaban Accord atunci când luați aceste medicamente și cât de atent trebuie să fiți supravegheat.

Următoarele medicamente pot crește efectele Apixaban Accord și pot crește riscul de sângerare nedorită:

- unele **medicamente pentru infecții fungice** (de exemplu ketoconazol etc.)
- unele **medicamente antivirale pentru HIV / SIDA** (de exemplu ritonavir)
- alte **medicamente utilizate pentru reducerea coagulării sângelui** (de exemplu enoxaparină etc.)
- **medicamente antiinflamatoare** sau **calmante ale durerii** (de exemplu acid acetilsalicilic sau naproxen). În special dacă aveți vârsta peste 75 ani și luați acid acetilsalicilic, puteți avea un risc crescut de sângerare.
- **medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute sau pentru probleme cardiace** (de exemplu diltiazem)
- **medicamente antidepresive** denumite **inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei** sau **inhibitori ai recaptării serotoninei-norepinefrinei**

Următoarele medicamente pot scădea capacitatea Apixaban Accord de a ajuta la prevenirea formării cheagurilor de sânge:

- **medicamente pentru prevenirea epilepsiei sau a convulsilor** (de exemplu fenitoină etc.)
- **sunătoare** (un supliment din plante utilizat pentru tratamentul depresiei)
- **medicamente pentru tratamentul tuberculozei sau al altor infecții** (de exemplu rifampicină)

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunosc efectele Apixaban Accord asupra sarcinii și asupra copilului nenăscut. Nu trebuie să luați acest medicament dacă sunteți gravidă. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Apixaban Accord se elimină în laptele uman. Dacă alăptați, cereți sfatul medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua acest medicament. Ei vă vor recomanda dacă este cazul să nu mai alăptați sau să opriți administrarea acestui medicament/să nu începeți să luați acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-a demonstrat că Apixaban Accord afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Apixaban Accord conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

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

## **3. Cum să luați Apixaban Accord**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

## Doza

Înghițiți comprimatul cu un pahar cu apă. Apixaban Accord se poate administra cu sau fără alimente. Încercați să luați comprimatele la aceeași oră în fiecare zi pentru a obține cel mai bun efect al tratamentului.

Dacă vă este dificil să înghițiți comprimatul întreg, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte modalități de a lua Apixaban Accord. Comprimatul poate fi zdrobit și amestecat cu apă, cu soluție de glucoză 5%, cu suc de mere sau piure de mere, imediat înainte de a-l lua.

### Instrucțiuni pentru zdrobire:

- Zdrobiți comprimatele cu ajutorul unui mojar cu pistil sau cu partea convexă a unei linguri pe o farfurie.
- Transferați cu grijă toată pulberea într-un recipient adecvat, apoi amestecați pulberea cu o cantitate mică, de exemplu 30 ml (2 linguri), de apă sau dintr-unul din celelalte lichide menționate mai sus pentru a face un amestec.
- Înghițiți amestecul.
- Clătiți mojarul și pistilul (sau lingura și farfuria) pe care le-ați utilizat pentru zdrobirea comprimatului și recipientul cu puțină apă sau puțin dintr-unul din celelalte lichide (de exemplu 30 ml) și înghițiți lichidul cu care ați clătit.

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra, de asemenea, comprimatul Apixaban Accord zdrobit amestecat în 60 ml de apă sau soluție de glucoză 5%, printr-o sondă nazogastrică.

### Luați Apixaban Accord așa cum v-a fost recomandat pentru:

#### Prevenirea formării cheagurilor de sânge după operațiile de înlocuire a șoldului sau genunchiului.

Doza recomandată este de un comprimat de Apixaban Accord de 2,5 mg de două ori pe zi.

De exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Trebuie să luați primul comprimat la 12 până la 24 ore după operația dumneavoastră.

Dacă ați avut o intervenție chirurgicală majoră la nivelul **șoldului**, de obicei trebuie să luați comprimatele timp de 32 până la 38 zile.

Dacă ați avut o intervenție chirurgicală majoră la nivelul **genunchiului**, de obicei trebuie să luați comprimatele timp de 10 până la 14 zile.

#### Prevenirea formării unui cheag de sânge la nivelul inimii la pacienții cu bătăi neregulate ale inimii și cel puțin un factor de risc suplimentar

Doza recomandată este de un comprimat de Apixaban Accord de **5 mg** de două ori pe zi.

Doza recomandată este de un comprimat de Apixaban Accord de **2,5 mg** de două ori pe zi dacă:

- aveți o **reducere severă a funcției renale**
- **două sau mai multe dintre următoarele se aplică în cazul dumneavoastră:**
  - analizele dumneavoastră de sânge indică o funcție renală deficitară (valoarea creatininei serice este de 1,5 mg/dl (133 micromoli/l) sau mai mare)
  - aveți vârsta de 80 ani sau peste
  - aveți o greutate corporală de 60 kg sau mai mică.

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara. Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

#### Tratamentul cheagurilor de sânge formate la nivelul venelor picioarelor și al vaselor de sânge din plămâni dumneavoastră

Doza recomandată este de **două comprimate** de Apixaban Accord **5 mg** de două ori pe zi în primele 7 zile, de exemplu, două comprimate dimineața și două seara.

După 7 zile, doza recomandată este de **un comprimat** de Apixaban Accord **5 mg** de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

#### Prevenirea reapariției cheagurilor de sânge după încheierea tratamentului cu durată de 6 luni

Doza recomandată este de un comprimat de Apixaban Accord **2,5 mg** de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

#### Medicul dumneavoastră vă poate schimba tratamentul anticoagulant după cum urmează:

- *Schimbarea tratamentului cu Apixaban Accord cu medicamente anticoagulante*  
Opriți administrarea Apixaban Accord. Începeți tratamentul cu medicamente anticoagulante (de exemplu heparină) la ora la care ar fi trebuit să luați următorul comprimat.
- *Schimbarea tratamentului cu medicamente anticoagulante cu Apixaban Accord*  
Opriți administrarea medicamentelor anticoagulante. Începeți tratamentul cu Apixaban Accord la ora la care ar fi trebuit administrată următoarea doză din medicamentul anticoagulant, apoi continuați administrarea conform orarului obișnuit.
- *Schimbarea tratamentului anticoagulant care conține un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină) cu Apixaban Accord*  
Opriți administrarea medicamentului care conține un antagonist al vitaminei K. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge și să vă informeze în legătură cu momentul în care să începeți să luați Apixaban Accord.
- *Schimbarea tratamentului cu Apixaban Accord cu tratament anticoagulant care conține un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină)*  
Dacă medicul dumneavoastră vă spune că trebuie să începeți să luați un medicament care conține un antagonist al vitaminei K, continuați administrarea Apixaban Accord timp de cel puțin 2 zile după prima doză din medicamentul care conține un antagonist al vitaminei K. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge și să vă informeze când să opriți administrarea Apixaban Accord.

#### Pacienți supuși cardioversiei

Dacă ritmul anormal al inimii dumneavoastră trebuie să fie readus la normal printr-o procedură numită cardioversie, luați acest medicament în momentul în care vă spune medicul dumneavoastră, pentru a preveni formarea de cheaguri de sânge în vasele de sânge din creierul dumneavoastră și alte vase de sânge din corp.

#### **Dacă luați mai mult Apixaban Accord decât trebuie**

**Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă ați luat mai multe comprimate din acest medicament decât doza recomandată. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră, chiar dacă nu mai conține comprimate.

Dacă luați mai mult Apixaban Accord decât vi s-a recomandat, puteți avea un risc crescut de sângerare. Dacă apare sângerare, poate fi necesară o intervenție chirurgicală, transfuzii de sânge sau alte tratamente care ar putea inversa activitatea anti-factor Xa.

#### **Dacă uitați să luați Apixaban Accord**

- Luați doza imediat ce vă amintiți și:
  - luați următoarea doză de Apixaban Accord la ora obișnuită

- apoi continuați să le luați ca de obicei.

**Dacă nu știți ce să faceți sau ați omis mai mult de o doză**, întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

#### **Dacă încetați să luați Apixaban Accord**

Nu încetați să luați acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge dacă tratamentul este întrerupt prea devreme.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Apixaban Accord poate fi administrat pentru trei afecțiuni diferite. Reacțiile adverse posibile cunoscute și frecvența cu care acestea apar în fiecare dintre aceste trei afecțiuni pot fi diferite și sunt enumerate separat, mai jos. În aceste afecțiuni, cea mai frecventă reacție adversă generală la acest medicament este sângerarea, care poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală imediată.

Următoarele reacții adverse pot să apară dacă luați Apixaban Accord pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge după operațiile de înlocuire a șoldului sau genunchiului.

##### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Anemie care poate determina oboseală sau paloare
- Sângerare, incluzând:
  - vânătăi și umflături
- Greață (senzație de rău)

##### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Scăderea numărului de plachete din sângele dumneavoastră (care poate influența formarea cheagurilor)
- Sângerare:
  - apărută după intervenția chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge sau lichid care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare
  - la nivelul stomacului, intestinului sau sânge roșu în materiile fecale
  - sânge în urină
  - nazală
  - la nivelul vaginului
- Tensiune arterială mică care poate determina stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii
- Testele de sânge pot arăta:
  - funcționare anormală a ficatului
  - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului
  - o creștere a valorii bilirubinei, un produs apărut din degradarea celulelor roșii din sânge, care poate determina colorarea în galben a pielii și a ochilor
- Mâncărimi la nivelul pielii.

##### **Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina: umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și/sau a gâtului și dificultate în respirație. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome.
- Sângerare:
  - la nivelul unui mușchi
  - la nivelul ochilor
  - la nivelul gingiilor și eliminare de sânge prin tuse
  - la nivelul rectului
- Căderea părului

#### **Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- Sângerare:
  - la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale
  - la nivelul plămânilor sau al gâtului
  - la nivelul gurii
  - la nivelul abdomenului sau al spațiului situat în spatele cavității dumneavoastră abdominale
  - dintr-un hemoroid
  - rezultatele testelor indică prezența de sânge în materiile fecale sau în urină
- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurată de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (eritem polimorf).
- Inflamarea vaselor de sânge (vasculită) care poate cauza erupție trecătoare pe piele sau apariția unor pete ascuțite, plate, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau învinețire

Următoarele reacții adverse pot să apară dacă luați Apixaban Accord pentru a preveni formarea unui cheag de sânge la nivelul inimii la pacienții cu bătăi neregulate ale inimii și cel puțin un factor de risc suplimentar.

#### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Sângerare, incluzând:
  - sângerare la nivelul ochilor
  - sângerare la nivelul stomacului sau intestinului
  - de la nivelul rectului
  - sânge în urină
  - sângerare nazală
  - sângerare la nivelul gingiilor
  - vânătăi și umflături
- Anemie care poate determina oboseală sau paloare
- Tensiune arterială mică care poate determina stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii
- Greață (senzație de rău)
- Testele de sânge pot arăta:
  - o creștere a valorilor unei enzime a ficatului (gama glutamil transferază (GGT))

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Sângerare:
  - sângerare la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale
  - sângerare la nivelul gurii sau eliminare de sânge prin tuse
  - sângerare la nivelul abdomenului sau vaginului
  - sânge roșu în materiile fecale
  - sângerare apărută după intervenția dumneavoastră chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge sau lichid care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare

- dintr-un hemoroid
- rezultatele testelor indică prezența de sânge în materiile fecale sau în urină
- Scăderea numărului de plachete din sângele dumneavoastră (care poate influența formarea cheagurilor)
- Testele de sânge pot arăta:
  - funcționare anormală a ficatului
  - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului
  - o creștere a valorii bilirubinei, un produs apărut din degradarea celulelor roșii din sânge, care poate determina colorarea în galben a pielii și a ochilor
- Erupție trecătoare pe piele
- Mâncărimi la nivelul pielii
- Căderea părului
- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina: umflare a feței, buzelor, gurii, limbii și/sau a gâtului și dificultate în respirație. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

#### **Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

- Sângerare:
  - la nivelul plămânilor sau al gâtului
  - la nivelul spațiului situat în spatele cavității dumneavoastră abdominale
  - la nivelul unui mușchi

#### **Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)**

- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*).

#### **Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- Inflamarea vaselor de sânge (vasculită) care poate cauza erupție trecătoare pe piele sau apariția unor pete ascuțite, plate, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau învinețire.

Următoarele reacții adverse pot să apară dacă luați Apixaban Accord pentru tratamentul sau prevenirea reaparității cheagurilor de sânge la nivelul venelor picioarelor și al vaselor de sânge din plămâni dumneavoastră.

#### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Sângerare, inclusiv:
  - sângerare nazală
  - sângerare la nivelul gingiilor
  - sânge în urină
  - vânătăi și umflături
  - sângerare la nivelul stomacului, intestinului, din rectul dumneavoastră
  - la nivelul gurii
  - la nivelul vaginului
- Anemie care poate determina oboseală sau paloare
- Scăderea numărului de plachete din sângele dumneavoastră (care poate influența formarea cheagurilor)
- Greață (senzație de rău)
- Erupție trecătoare pe piele
- Testele de sânge pot arăta:
  - o creștere a valorilor enzimelor ficatului: a gama glutamil transferazei (GGT) sau alanin aminotransferazei (ALT)



### Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Tensiune arterială mică care poate determina stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii
- Sângerare:
  - sângerare la nivelul ochilor
  - sângerare la nivelul gurii sau eliminare de sânge prin tuse
  - sânge roșu în materiile fecale
  - rezultatele testelor indică prezența de sânge în materiile fecale sau în urină
  - sângerare apărută după intervenția dumneavoastră chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge sau lichid care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare
  - dintr-un hemoroid
  - la nivelul unui mușchi
- Mâncărimi la nivelul pielii
- Căderea părului
- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina: umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și/sau a gâtului și dificultate în respirație. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome.**
- Testele de sânge pot arăta:
  - funcționare anormală a ficatului
  - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului
  - o creștere a valorii bilirubinei, un produs apărut din degradarea celulelor roșii din sânge, care poate determina colorarea în galben a pielii și a ochilor

### Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Sângerare:
  - sângerare la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale
  - sângerare la nivelul plămânilor

### Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Sângerare:
  - la nivelul abdomenului sau al spațiului situat în spatele cavității dumneavoastră abdominale
- Eruptie trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*).
- Inflamarea vaselor de sânge (vasculită) care poate cauza eruptie trecătoare pe piele sau apariția unor pete ascuțite, plate, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau învinețire.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Apixaban Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Apixaban Accord

- Substanța activă este apixaban. Fiecare comprimat conține apixaban 2,5 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - Nucleul comprimatului: **lactoză (vezi pct. 2)**, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu
  - Film: **lactoză monohidrat (vezi pct. 2)**, hipromeloză, dioxid de titan (E171), triacetină, oxid galben de fer (E172)

### Cum arată Apixaban Accord și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt rotunde, de culoare galbenă, biconvexe, filmate, marcate cu „IU1” pe o față și netede pe cealaltă față.

*Blisterele din PVC-PVdC/Al sunt disponibile cu 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 și 200 comprimate filmate.*

*Blisterele din PVC-PVdC/Al sunt disponibile în blistere doză unitară cu 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 și 168 x 1 comprimat filmat.*

*Flacon din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă cu filet continuu cu protecție pentru copii, care conține 60, 100, 168, 180, 200 și 1 000 comprimate filmate.*

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

### Card de atenționare pentru pacient: informații de utilizare

În interiorul ambalajului de Apixaban Accord veți găsi, alături de prospect, un Card de atenționare pentru pacient sau este posibil ca medicul dumneavoastră să vă înmâneze un card similar.

Acest Card de atenționare pentru pacient include informații care vă vor fi utile și avertizează alți medici că sunteți tratat cu Apixaban Accord. **Trebuie să purtați întotdeauna acest card asupra dumneavoastră.**

1. Luați cardul
2. Alegeți limba dumneavoastră, după caz (marginile sunt perforate pentru a facilita ruperea)
3. Completați următoarele secțiuni sau cereți medicului dumneavoastră să facă acest lucru:
  - Numele:
  - Data nașterii:
  - Indicație:
  - Doză:     mg de două ori pe zi
  - Numele medicului:
  - Numărul de telefon al medicului:

4. Împăăturiți cardul și purtați-l întotdeauna asupra dumneavoastră

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.  
64th Km National Road Athens, Lamia,  
Schimatari, 32009,  
Grecia

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

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

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Apixaban Accord 5 mg comprimate filmate

Apixaban

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Apixaban Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Apixaban Accord
3. Cum să luați Apixaban Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Apixaban Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Apixaban Accord și pentru ce se utilizează**

Apixaban Accord conține ca substanță activă apixaban și aparține unei clase de medicamente denumite anticoagulante. Acest medicament acționează prin prevenirea formării de cheaguri de sânge prin blocarea Factorului Xa, care este un component important în coagularea sângelui.

Apixaban Accord este utilizat la adulți:

- pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge la nivelul inimii în cazul pacienților cu bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială) și cel puțin un factor de risc suplimentar. Cheagurile de sânge se pot desprinde și pot ajunge până la creier, determinând un accident vascular cerebral, sau la alte organe, împiedicând curgerea normală a sângelui către organul respectiv (situație cunoscută, de asemenea, sub denumirea de embolie sistemică). Un accident vascular cerebral poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală imediată.
- pentru a trata cheagurile de sânge formate la nivelul venelor picioarelor (tromboză venoasă profundă) și al vaselor de sânge din plămânii dumneavoastră (embolie pulmonară) și pentru a preveni reapariția cheagurilor de sânge în vasele de sânge de la nivelul picioarelor și/sau plămânilor.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Apixaban Accord**

**Nu luați Apixaban Accord dacă:**

- **sunteți alergic** la apixaban sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- prezentați **sângerări în exces**
- aveți o **afecțiune a unui organ** al corpului care crește riscul de sângerare gravă (cum este **ulcer activ sau ulcer recent** la nivelul stomacului sau intestinului, **sângerare recentă la nivelul creierului**)
- aveți o **boală de ficat** care poate duce la risc crescut de sângerare (coagulopatie hepatică)

- **luați medicamente care împiedică coagularea sângelui** (de exemplu warfarină, rivaroxaban, dabigatran sau heparină), cu excepția cazului în care este vorba despre schimbarea tratamentului anticoagulant, având montată o linie venoasă sau arterială și vi se administrează heparină pe această linie pentru a o menține deschisă sau dacă un tub este introdus în vasul de sânge (ablație prin cateter) pentru a trata bătaile neregulate ale inimii (aritmie).

### Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele:

- un **risc crescut de sângerare**, de exemplu:
  - **tulburări de sângerare**, inclusiv afecțiuni care rezultă în scăderea activității plachetare
  - **tensiune arterială foarte mare**, necontrolată prin tratament medical
  - aveți vârsta mai mare de 75 ani
  - greutatea dumneavoastră este de 60 kg sau mai puțin

- o **boală de rinichi severă sau dacă sunteți dializat**

- o **problemă la ficat sau ați avut probleme la ficat**

Acest medicament va fi utilizat cu precauție la pacienții cu semne de afectare a funcției ficatului.

- dacă aveți **proteză la o valvă a inimii**
- dacă medicul dumneavoastră stabilește că aveți tensiune arterială oscilantă sau dacă este planificat un alt tratament sau o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea unui cheag de sânge de la nivelul plămânilor

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală sau o procedură care poate provoca sângerare, medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți temporar administrarea acestui medicament pentru o perioadă scurtă de timp. Dacă nu sunteți sigur dacă o anumită procedură vă poate provoca o sângerare, discutați cu medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când luați Apixaban Accord

- dacă știți că aveți o boală numită sindrom antifosfolipidic (o afecțiune a sistemului imunitar care determină un risc mărit de cheaguri de sânge), spuneți-i medicului dumneavoastră, care va hotărî dacă poate fi necesară schimbarea tratamentului.

### Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

### Apixaban Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot crește efectele Apixaban Accord în timp ce altele pot scădea aceste efecte. Medicul dumneavoastră va decide dacă veți urma tratament cu Apixaban Accord atunci când luați aceste medicamente și cât de atent trebuie să fiți supravegheat.

Următoarele medicamente pot crește efectele Apixaban Accord și pot crește riscul de sângerare nedorită:

- unele **medicamente pentru infecții fungice** (de exemplu ketoconazol etc.)
- unele **medicamente antivirale pentru HIV / SIDA** (de exemplu ritonavir)
- alte **medicamente utilizate pentru reducerea coagulării sângelui** (de exemplu enoxaparină etc.)
- **medicamente antiinflamatoare sau calmante ale durerii** (de exemplu acid acetilsalicilic sau naproxen). În special dacă aveți vârsta peste 75 ani și luați acid acetilsalicilic, puteți avea un risc crescut de sângerare.

- **medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau pentru probleme cardiace** (de exemplu diltiazem)
- **medicamente antidepresive** denumite **inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei** sau **inhibitori ai recaptării serotoninei-norepinefrinei**

Următoarele medicamente pot scădea capacitatea Apixaban Accord de a ajuta la prevenirea formării cheagurilor de sânge:

- **medicamente pentru prevenirea epilepsiei sau a convulsiilor** (de exemplu fenitoină etc. )
- **sunătoare** (un supliment din plante utilizat pentru tratamentul depresiei)
- **medicamente pentru tratamentul tuberculozei sau al altor infecții** (de exemplu rifampicină)

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunosc efectele Apixaban Accord asupra sarcinii și asupra copilului nenăscut. Nu trebuie să luați acest medicament dacă sunteți gravidă. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Apixaban Accord se elimină în laptele uman. Dacă alăptați, cereți sfatul medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua acest medicament. Ei vă vor recomanda dacă este cazul să nu mai alăptați sau să opriți administrarea acestui medicament/să nu începeți să luați acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-a demonstrat că Apixaban Accord afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Apixaban Accord conține lactoză (un tip de zahăr) și sodiu**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

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

## **3. Cum să luați Apixaban Accord**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

### **Doza**

Înghițiți comprimatul cu un pahar cu apă. Apixaban Accord se poate administra cu sau fără alimente. Încercați să luați comprimatele la aceeași oră în fiecare zi pentru a obține cel mai bun efect al tratamentului.

Dacă vă este dificil să înghițiți comprimatul întreg, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la alte modalități de a lua Apixaban Accord.

Comprimatul poate fi zdrobit și amestecat cu apă, cu soluție de glucoză 5%, cu suc de mere sau piure de mere, imediat înainte de a-l lua.

### **Instrucțiuni pentru zdrobire:**

- Zdrobiți comprimatele cu ajutorul unui mojar cu pistil sau cu partea convexă a unei linguri pe o farfurie.

- Transferați cu grijă toată pulberea într-un recipient adecvat, apoi amestecați pulberea cu o cantitate mică, de exemplu 30 ml (2 linguri), de apă sau dintr-unul din celelalte lichide menționate mai sus pentru a face un amestec.
- Înghițiți amestecul.
- Clătiți mojarul și pistilul (sau lingura și farfuria) pe care le-ați utilizat pentru zdrobirea comprimatului și recipientul cu puțină apă sau puțin dintr-unul din celelalte lichide (de exemplu 30 ml) și înghițiți lichidul cu care ați clătit.

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate administra, de asemenea, comprimatul Apixaban Accord zdrobit amestecat în 60 ml de apă sau soluție de glucoză 5%, printr-o sondă nazogastrică.

### **Luați Apixaban Accord așa cum v-a fost recomandat pentru:**

Prevenirea formării unui cheag de sânge la nivelul inimii la pacienții cu bătăi neregulate ale inimii și cel puțin un factor de risc suplimentar

Doza recomandată este de un comprimat de Apixaban Accord de **5 mg** de două ori pe zi.

Doza recomandată este de un comprimat de Apixaban Accord de **2,5 mg** de două ori pe zi dacă:

- aveți o **reducere severă a funcției renale**
- **două sau mai multe dintre următoarele se aplică în cazul dumneavoastră:**
  - analizele dumneavoastră de sânge indică o funcție renală deficitară (valoarea creatininei serice este de 1,5 mg/dl (133 micromoli/l) sau mai mare
  - aveți vârsta de 80 ani sau peste
  - aveți o greutate corporală de 60 kg sau mai mică.

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

Tratamentul cheagurilor de sânge formate la nivelul venelor picioarelor și al vaselor de sânge din plămânii dumneavoastră

Doza recomandată este de **două comprimate** de Apixaban Accord **5 mg** de două ori pe zi în primele 7 zile, de exemplu, două comprimate dimineața și două seara.

După 7 zile, doza recomandată este de **un comprimat** de Apixaban Accord **5 mg** de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Prevenirea reapariției cheagurilor de sânge după încheierea tratamentului cu durată de 6 luni

Doza recomandată este de un comprimat de Apixaban Accord **2,5 mg** de două ori pe zi, de exemplu, un comprimat dimineața și unul seara.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să continuați tratamentul.

### **Medicul dumneavoastră vă poate schimba tratamentul anticoagulant după cum urmează:**

- *Schimbarea tratamentului cu Apixaban Accord cu medicamente anticoagulante*  
Opriti administrarea Apixaban Accord. Începeți tratamentul cu medicamente anticoagulante (de exemplu heparină) la ora la care ar fi trebuit să luați următorul comprimat.
- *Schimbarea tratamentului cu medicamente anticoagulante cu Apixaban Accord*  
Opriti administrarea medicamentelor anticoagulante. Începeți tratamentul cu Apixaban Accord la ora la care ar fi trebuit administrată următoarea doză din medicamentul anticoagulant, apoi continuați administrarea conform orarului obișnuit.

- *Schimbarea tratamentului anticoagulant care conține un antagonist al vitaminei K (de exemplu warfarină) cu Apixaban Accord*  
Opriti administrarea medicamentului care conține un antagonist al vitaminei K. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge și să vă informeze în legătură cu momentul în care să începeți să luați Apixaban Accord.
- *Schimbarea tratamentului cu Apixaban Accord cu tratament anticoagulant care conține un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină)*  
Dacă medicul dumneavoastră vă spune că trebuie să începeți să luați un medicament care conține un antagonist al vitaminei K, continuați administrarea Apixaban Accord timp de cel puțin 2 zile după prima doză din medicamentul care conține un antagonist al vitaminei K. Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge și să vă informeze când să opriți administrarea Apixaban Accord.

### **Pacienți supuși cardioversiei**

Dacă ritmul anormal al inimii dumneavoastră trebuie să fie readus la normal printr-o procedură numită cardioversie, luați acest medicament în momentul în care vă spune medicul dumneavoastră, pentru a preveni formarea de cheaguri de sânge în vasele de sânge din creierul dumneavoastră și alte vase de sânge din corp.

### **Dacă luați mai mult Apixaban Accord decât trebuie**

**Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă ați luat mai multe comprimate de Apixaban Accord decât doza recomandată. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră, chiar dacă nu mai conține comprimate.

Dacă luați mai mult Apixaban Accord decât vi s-a recomandat, puteți avea un risc crescut de sângerare. Dacă apare sângerare, poate fi necesară o intervenție chirurgicală, transfuzii de sânge sau alte tratamente care ar putea inversa activitatea anti-factor Xa.

### **Dacă uitați să luați Apixaban Accord**

- Luați doza imediat ce vă amintiți și:
  - luați următoarea doză de Apixaban Accord la ora obișnuită
  - apoi continuați să le luați ca de obicei.

**Dacă nu știți ce să faceți sau ați omis mai mult de o doză**, întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

### **Dacă încetați să luați Apixaban Accord**

Nu încetați să luați acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece crește riscul de apariție a cheagurilor de sânge dacă tratamentul este întrerupt prea devreme.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cea mai frecventă reacție adversă generală la acest medicament este sângerarea, care poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală imediată.



Următoarele reacții adverse pot să apară dacă luați Apixaban Accord pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge la nivelul inimii la pacienții cu bătăi neregulate ale inimii și cel puțin un factor de risc suplimentar.

#### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Sângerare, incluzând:
  - sângerare la nivelul ochilor
  - sângerare la nivelul stomacului sau intestinului
  - de la nivelul rectului
  - sânge în urină
  - sângerare nazală
  - sângerare la nivelul gingiilor
  - vânătăi și umflături
- Anemie care poate determina oboseală sau paloare
- Tensiune arterială mică care poate determina stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii
- Greață (senzație de rău)
- Testele de sânge pot arăta:
  - o creștere a valorilor unei enzime a ficatului (gama glutamil transferază (GGT))

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Sângerare:
  - sângerare la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale
  - sângerare la nivelul gurii sau eliminare de sânge prin tuse
  - sângerare la nivelul abdomenului sau vaginului
  - sânge roșu în materiile fecale
  - sângerare apărută după intervenția dumneavoastră chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge sau lichid care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare
  - dintr-un hemoroid
  - rezultatele testelor indică prezența de sânge în materiile fecale sau în urină
- Scăderea numărului de plachete din sângele dumneavoastră (care poate influența formarea cheagurilor)
- Testele de sânge pot arăta:
  - funcționare anormală a ficatului
  - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului
  - o creștere a valorii bilirubinei, un produs apărut din degradarea celulelor roșii din sânge, care poate determina colorarea în galben a pielii și a ochilor
- Erupție trecătoare pe piele
- Mâncărimi la nivelul pielii
- Căderea părului
- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina: umflare a feței, buzelor, gurii, limbii și/sau a gâtului și dificultate în respirație. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

#### **Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

- Sângerare:
  - la nivelul plămânilor sau al gâtului
  - la nivelul spațiului situat în spatele cavității dumneavoastră abdominale
  - la nivelul unui mușchi

#### **Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)**

- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*).

#### **Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- Inflamarea vaselor de sânge (vasculită) care poate cauza erupție trecătoare pe piele sau apariția unor pete ascutite, plate, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau învinețire.

Următoarele reacții adverse pot să apară dacă luați Apixaban Accord pentru tratamentul sau prevenirea reapariției cheagurilor de sânge la nivelul venelor picioarelor și al vaselor de sânge din plămâni dumneavoastră.

#### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Sângerare, inclusiv:
  - sângerare nazală
  - sângerare la nivelul gingiilor
  - sânge în urină
  - vânătăi și umflături
  - sângerare la nivelul stomacului, intestinului, de la nivelul rectului dumneavoastră
  - la nivelul gurii
  - de la nivelul vaginului
- Anemie care poate determina oboseală sau paloare
- Scăderea numărului de plachete din sângele dumneavoastră (care poate influența formarea cheagurilor)
- Greață (senzație de rău)
- Erupție trecătoare pe piele
- Testele de sânge pot arăta:
  - o creștere a valorilor enzimelor ficatului: a gama glutamil transferazei (GGT) sau alanin aminotransferazei (ALT)

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Tensiune arterială mică care poate determina stare de leșin sau accelerarea bătăilor inimii
- Sângerare:
  - sângerare la nivelul ochilor
  - sângerare la nivelul gurii sau eliminare de sânge prin tuse
  - sânge roșu în materiile fecale
  - rezultatele testelor indică prezența de sânge în materiile fecale sau în urină
  - sângerare apărută după orice intervenție chirurgicală, inclusiv vânătăi și umflături, sânge sau lichid care se scurge de la nivelul plăgii/inciziei chirurgicale (secreție a plăgii) sau de la locul de injectare
  - dintr-un hemoroid
  - la nivelul unui mușchi
- Mâncărimi la nivelul pielii
- Căderea părului
- Reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina: umflarea feței, buzelor, gurii, limbii și/sau a gâtului și dificultate în respirație. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome.
- Testele de sânge pot arăta:
  - funcționare anormală a ficatului
  - o creștere a valorilor unor enzime ale ficatului
  - o creștere a valorii bilirubinei, un produs apărut din degradarea celulelor roșii din sânge, care poate determina colorarea în galben a pielii și a ochilor

#### **Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

- Sângerare:
  - sângerare la nivelul creierului sau al coloanei vertebrale
  - sângerare la nivelul plămânilor

#### **Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- Sângerare:
  - la nivelul abdomenului sau al spațiului situat în spatele cavității dumneavoastră abdominale
- Erupție trecătoare pe piele care poate fi sub formă de vezicule și arată ca niște mici ținte (pete închise la culoare în centru, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel mai închis în jurul marginii) (*eritem polimorf*).
- Inflamarea vaselor de sânge (vasculită) care poate cauza erupție trecătoare pe piele sau apariția unor pete ascuțite, plate, roșii, rotunde sub suprafața pielii sau învinețire.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Apixaban Accord**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Apixaban Accord**

- Substanța activă este apixaban. Fiecare comprimat conține apixaban 5 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - Nucleul comprimatului: **lactoză (vezi pct. 2)**, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu
  - Film: **lactoză monohidrat (vezi pct. 2)**, hipromeloză, dioxid de titan (E171), triacetină, oxid roșu de fer (E172)

#### **Cum arată Apixaban Accord și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate sunt ovale, de culoare roz, biconvexe, filmate, marcate cu „IU2” pe o față și netede pe cealaltă față.

Blisterele din PVC-PVdC/Al sunt disponibile cu 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 și 200 comprimate filmate.

Blisterele din PVC PVC-PVdC/Al sunt disponibile în blistere doză unitară cu 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 și 168 x 1 comprimat filmat.

Flacon din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă cu filet continuu cu protecție pentru copii, care conține 60, 100, 168, 180, 200 și 1 000 comprimate filmate.

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

### **Card de atenționare pentru pacient: informații de utilizare**

În interiorul ambalajului de Apixaban Accord veți găsi, alături de prospect, un Card de atenționare pentru pacient sau este posibil ca medicul dumneavoastră să vă înmâneze un card similar.

Acest Card de atenționare pentru pacient include informații care vă vor fi utile și avertizează alți medici că sunteți tratat cu Apixaban Accord. **Trebuie să purtați întotdeauna acest card asupra dumneavoastră.**

1. Luați cardul
2. Alegeți limba dumneavoastră, după caz (marginile sunt perforate pentru a facilita ruperea)
3. Completați următoarele secțiuni sau cereți medicului dumneavoastră să facă acest lucru:
  - Numele:
  - Data nașterii:
  - Indicație:
  - Doză: mg de două ori pe zi
  - Numele medicului:
  - Numărul de telefon al medicului:
4. Împăturiți cardul și purtați-l întotdeauna asupra dumneavoastră

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

#### **Fabricantul**

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice,  
Poland

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

Accord Healthcare single member S.A.  
64th Km National Road Athens, Lamia,  
Schimatari, 32009,  
Grecia

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

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