

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Embavi, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 112,40 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana koloru różowego z wytłoczonym „C” na jednej stronie i „74” na drugiej stronie, o przybliżonych wymiarach: 9,95 mm długości i 5,35 mm szerokości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf, ang. *non-valvular atrial fibrillation*) i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (TIA, ang. *transient ischaemic attack*); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (Niestabilni hemodynamicznie pacjenci z ZP, patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf)

Zalecana dawka apiksabanu wynosi 5 mg doustnie dwa razy na dobę.

Zmniejszenie dawki

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków spełniających co najmniej dwa z poniższych kryteriów: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg doustnie dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Leczenie ŻŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP u dorosłych

Zalecana dawka apiksabanu w leczeniu ostrej ŻŻG i w ZP wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg doustnie dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi wytycznymi krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) należy oprzeć na występowaniu u pacjentów przemijających czynników ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie).

Zalecana dawka apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP wynosi 2,5 mg doustnie dwa razy na dobę. Gdy istnieją wskazania do zapobiegania nawrotowej ŻŻG i ZP, po 6 miesiącach leczenia apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innym lekiem przeciwzakrzepowym, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę, co pokazuje tabela 1 poniżej (patrz również punkt 5.1).

Tabela 1.: Zalecane dawkowanie (leczenie ŻŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP)

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Leczenie ŻŻG lub ZP	10 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni	20 mg
	Następnie 5 mg dwa razy na dobę	10 mg
Zapobieganie nawrotowej ŻŻG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia ŻŻG lub ZP	2,5 mg dwa razy na dobę	5 mg

Całkowity okres leczenia należy ustalić indywidualnie po starannej ocenie korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach wstępnego, pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży oparte jest na dawkowaniu dostosowanym do masy ciała. Zalecaną dawkę apiksabanu u dzieci i młodzieży ważących ≥ 35 kg przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu ŻChZZ i zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 35 kilogramów

	Dni 1-7		Dzień 8. i kolejne	
Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
≥ 35	10 mg dwa razy na dobę	20 mg	5 mg dwa razy na dobę	10 mg

W celu uzyskania informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla produktów leczniczych zawierających apiksaban w postaci granulatu w kapsułkach otwieranych oraz granulatu powlekanego w saszetkach.

W oparciu o wytyczne dotyczące leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży czas trwania całego leczenia należy indywidualnie dostosować po starannym oszacowaniu stosunku korzyści z leczenia do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Zmiana leczenia

Zmiany leczenia z produktów leczniczych przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na Embavi (i odwrotnie) można dokonać w porze następnej planowej dawki (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać tych produktów leczniczych jednocześnie.

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA, ang. vitamin K antagonist) na Embavi

W przypadku zmiany leczenia na Embavi, u pacjentów leczonych antagonistą witaminy K, należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Embavi, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. *international normalised ratio*) będzie wynosić <2 .

Zmiana leczenia z produktu leczniczego Embavi na VKA

W przypadku zmiany leczenia z produktu leczniczego Embavi na VKA podawanie produktu leczniczego Embavi należy kontynuować przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Embavi i leku z grupy VKA, przed podaniem planowej dawki produktu Embavi należy oznaczyć INR. Podawanie produktu leczniczego Embavi razem z VKA należy kontynuować do czasu, aż INR osiągnie wartość ≥ 2 .

Osoby w podeszłym wieku

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP — nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niezastawkowe migotanie przedsionków — nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że pacjent spełnia kryteria wymagające zmniejszenia dawki (patrz akapit „Zmniejszenie dawki” na początku punktu 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli pacjenci

U dorosłych pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obowiązują następujące zalecenia:

- w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).
- w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dL ($133 \mu\text{mol/L}$) mających ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg konieczne jest zmniejszenie dawki (patrz podpunkt powyżej dotyczący zmniejszania dawki). Jeśli pacjent nie spełnia kryteriów zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała), nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) obowiązują następujące zalecenia (patrz punkty 4.4 i 5.2):

- w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP należy zachować ostrożność stosując apiksaban;
- w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków pacjenci powinni otrzymywać zmniejszoną dawkę apiksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę.

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/minutę i u pacjentów dializowanych. W związku z tym nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

W oparciu o dane dotyczące stosowania u pacjentów dorosłych i ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2) nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Apiksaban nie jest

zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Embavi jest przeciwwskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i istotnym klinicznie ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie produktu leczniczego wymaga ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w klasyfikacji Childa-Pugha). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), przekraczającą > 2 razy górną granicę normy, lub ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym $\geq 1,5$ razy górną granicę normy byli wykluczani z badań klinicznych. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Embavi w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Embavi należy wykonać badania czynności wątroby. Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Masa ciała

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niezastawkowe migotanie przedsionków – nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że pacjent spełnia kryteria wymagane do zmniejszenia dawki (patrz akapit „Zmniejszenie dawki” na początku punktu 4.2).

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała (patrz punkt 4.2).

Płeć

Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej (NVAF)

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej mogą kontynuować przyjmowanie apiksabanu (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Pacjenci poddawani kardiowersji

Można rozpocząć lub kontynuować stosowanie apiksabanu, u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy mogą wymagać kardiowersji.

U pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przed wykonaniem kardiowersji, należy rozważyć badania obrazowe (np. echokardiografię przezprzełykową (TEE, ang. *transesophageal echocardiography*) lub tomografię komputerową (CT, ang. *computed tomography*)) w celu wykluczenia skrzepliny w lewym przedsionku, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

U pacjentów rozpoczynających leczenie apiksabanem przed wykonaniem kardiowersji należy podawać dawkę 5 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek), aby zapewnić odpowiedni poziom antykoagulacji (patrz punkt 5.1). Jeśli pacjent spełnia kryteria dla leczenia zmniejszoną dawką, dawkowanie należy zmniejszyć i podawać 2,5 mg apiksabanu dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek) (patrz podpunkty powyżej „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek”).

Jeśli wykonanie kardiowersji jest konieczne zanim pacjent otrzyma 5 dawek apiksabanu, należy wówczas podać dawkę nasycającą 10 mg, a następnie podawać dawkę 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli pacjent spełnia kryteria dla leczenia zmniejszoną dawką, dawkowanie należy zmniejszyć, podając dawkę nasycającą 5 mg, a następnie dawkę 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej). Dawkę nasycającą należy podać co najmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji (patrz punkt 5.1).

U wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji przed jej wykonaniem należy upewnić się, że pacjent przyjmował apiksaban zgodnie z zaleceniami. Podejmując decyzję o rozpoczęciu i czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę obowiązujące wytyczne dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u osób poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) i ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. acute coronary syndrome) i (lub) poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, ang. percutaneous coronary intervention)

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu apiksabanu w dawce zalecanej dla pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w skojarzeniu z lekami przeciwplatetkowymi u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i (lub) poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej po uzyskaniu hemostazy (patrz punkty 4.4, 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ. Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u noworodków i w innych wskazaniach (patrz także punkt 5.1). W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Embavi u noworodków oraz dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat w zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej. Aktualne dane dotyczące profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Embavi należy przyjmować popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletkę produktu leczniczego Embavi można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze glukozy lub w soku jabłkowym lub mieszać z musiem jabłkowym bezpośrednio przed podaniem (patrz punkt 5.2). Tabletki produktu leczniczego Embavi można też rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 mL wody lub 5% wodnym roztworze glukozy i niezwłocznie podać przez zgłąbник nosowo-żołądkowy (patrz punkt 5.2).

Rozkruszone tabletki produktu leczniczego Embavi zachowują stabilność w wodzie, 5% wodnym roztworze glukozy, soku jabłkowym lub musie jabłkowym do 4 godzin.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Istotne klinicznie czynne krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i istotnym klinicznie ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiana lub stan chorobowy, które mogą stanowić istotny czynnik ryzyka wystąpienia dużego krwawienia. Mogą to być: występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych związanych z dużym ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie

wewnątrzczaszkowe, rozpoznanie lub podejrzenie żylaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub duże nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.

- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH, ang. *unfractionated heparin*), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi antykoagulantami (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran eteksylan itp.) z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia z jednej terapii przeciwzakrzepowej na inną (patrz punkt 4.2), sytuacji stosowania UFH w dawkach koniecznych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub sytuacji stosowania UFH w czasie zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanej z powodu migotania przedsionków (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawienia

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, pacjentów przyjmujących apiksaban należy starannie obserwować pod kątem objawów krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu w stanach obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia. W razie wystąpienia dużego krwawienia należy przerwać stosowanie apiksabanu (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Mimo iż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na produkt, w wyjątkowych sytuacjach, gdy znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, na przykład w razie przedawkowania lub konieczności pilnego leczenia operacyjnego, przydatny może być kalibrowany test do ilościowego oznaczania aktywności anty-Xa (patrz punkt 5.1).

Dla dorosłych dostępny jest swoisty antagonizujący lek (andeksanet alfa) odwracający działanie farmakodynamiczne apiksabanu. Nie ustalono jednak jego skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie koncentratów kompleksu protrombiny (PCC, ang. *prothrombin complex concentrate*) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktów zawierających 4-czynnikowe PCC w celu zahamowania krwawienia u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z lekami przeciwplatetkowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*) lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), w tym kwasem acetylosalicylowym (ASA, ang. *acetylsalicylic acid*).

Po zabiegach chirurgicznych nie zaleca się stosowania jednocześnie z apiksabanem innych inhibitorów agregacji płytek krwi (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z migotaniem przedsionków w sytuacjach wymagających pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej przed połączeniem takiej terapii z produktem leczniczym Embavi należy dokonać starannej oceny potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka.

W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie ASA zwiększało ryzyko dużego krwawienia podczas stosowania apiksabanu z 1,8% w

skali roku do 3,4% w skali roku, a także zwiększało ryzyko krwawienia na warfarynie z 2,7% do 4,6% w skali roku. W tym badaniu klinicznym stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej było ograniczone (2,1%) (patrz punkt 5.1).

Do innego badania klinicznego włączano pacjentów z migotaniem przedsionków i ostrym zespołem wieńcowym i (lub) poddawanych PCI, u których planowano 6-miesięczne leczenie inhibitorem P2Y₁₂ z lub bez ASA oraz leczenie doustnym antykoagulantem (apiksabanem lub VKA). Jednoczesne stosowanie ASA u osób leczonych apiksabanem zwiększało ryzyko krwawienia kwalifikowanego jako duże według kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, ang. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*) lub istotnego klinicznie, ale niespełniającego kryteriów dużego krwawienia (CRNM, ang. *clinically relevant non-major*) z 16,4% rocznie do 33,1% rocznie (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów po ostrym zespole wieńcowym bez migotania przedsionków, należących do grupy podwyższonego ryzyka w związku z licznymi współistniejącymi chorobami kardiologicznymi i niekardiologicznymi, otrzymujących ASA lub połączenie ASA i kłopidogrelu, stwierdzono istotne zwiększenie ryzyka dużego krwawienia według ISTH podczas stosowania apiksabanu (5,13% rocznie) w porównaniu z placebo (2,04% rocznie).

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Stosowanie produktów leczniczych o działaniu trombolitycznym w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu produktów leczniczych o działaniu trombolitycznym w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego u pacjentów leczonych apiksabanem (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca z towarzyszącym migotaniem przedsionków lub bez migotania przedsionków. W związku z tym nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej grupie pacjentów.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z protezami zastawek serca, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania bezpośrednio działających doustnych antykoagulantów (DOAC, ang. *direct acting oral anticoagulant*), w tym apiksabanu, u chorych z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy. W szczególności u chorych z 3 dodatnimi wynikami (obecność antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał przeciwko beta-2-glikoproteinie I) leczenie z zastosowaniem DOAC może wiązać się z częstszym występowaniem nawrotów incydentów zakrzepowych w porównaniu ze stosowaniem antagonistów witaminy K.

Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne

Apiksaban należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym umiarkowanym lub dużym ryzykiem krwawienia. Dotyczy to zabiegów, podczas których nie można wykluczyć możliwości istotnego klinicznie krwawienia lub podczas których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne.

Apiksaban należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym małym ryzykiem krwawienia. Dotyczy to zabiegów, podczas których ewentualne krwawienie może być niewielkie, może wystąpić w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji lub może być łatwe do opanowania.

Jeśli zabiegu chirurgicznego lub innego zabiegu inwazyjnego nie można odroczyć, należy zachować odpowiednią ostrożność, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej należy jak najszybciej wznowić leczenie apiksabanem, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i osiągnięto odpowiednią hemostazę (odnośnie kardiowersji patrz punkt 4.2).

U pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków nie ma potrzeby przerywania leczenia apiksabanem (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego

Przerwanie stosowania produktów leczniczych przeciwzakrzepowych, w tym apiksabanu, z powodu czynnego krwawienia, planowej operacji lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na zwiększone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać przerw w leczeniu, a jeśli tymczasowe odstawienie apiksabanu jest z jakiegoś powodu konieczne, leczenie to należy wznowić najszybciej jak to możliwe.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe

Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych są zagrożeni ryzykiem wystąpienia krwiaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego porażenia. Ryzyko tych zdarzeń może być większe w przypadku pooperacyjnego utrzymywania stałego cewnika nadtwardówkowego lub jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę. Stałe cewniki nadtwardówkowe lub dokanałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki apiksabanu. Ryzyko to może być zwiększone również w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego. Pacjentów należy często kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego). W razie zauważenia objawów neurologicznych należy pilnie ustalić rozpoznanie i wdrożyć leczenie. Przed zastosowaniem interwencji centralnej lekarz powinien starannie rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka takiego zabiegu u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub mających otrzymać leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce zakrzepów.

Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania apiksabanu u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym. Jeżeli istnieje taka potrzeba, biorąc pod uwagę właściwości farmakokinetyczne apiksabanu, między podaniem ostatniej dawki apiksabanu a usunięciem cewnika należy zachować odstęp 20-30 godzin (czyli dwukrotność okresu półtrwania) i pominąć co najmniej jedną dawkę produktu przed usunięciem cewnika. Kolejną dawkę apiksabanu można podać po upływie co najmniej 5 godzin od usunięcia cewnika. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych leków przeciwzakrzepowych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone i należy zachować niezwykłą ostrożność przy stosowaniu apiksabanu w obecności blokady centralnej.

Brak dostępnych danych dotyczących czasu założenia lub usunięcia cewnika centralnego u dzieci i młodzieży przyjmujących apiksaban. W takich przypadkach należy zaprzestać stosowania apiksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.

Niestabilni hemodynamicznie pacjenci z ZP lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego bądź embolektomii płucnej

Nie zaleca się stosowania apiksabanu zamiast heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z ZP niestabilnych hemodynamicznie lub kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być zagrożeni zarówno dużym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jak i dużym ryzykiem krwawień. Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów onkologicznych, należy dokonać starannej oceny korzyści w stosunku do ryzyka związanego z tym leczeniem (patrz również punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dorośli pacjenci

Ograniczone dane kliniczne wskazują na zwiększenie stężeń apiksabanu w osoczu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka epizodów krwawienia.

W leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP należy zachować ostrożność stosując apiksaban u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

W profilaktyce udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować zmniejszoną dawkę apiksabanu, czyli 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Nie ma doświadczenia klinicznego ze stosowaniem apiksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/minutę lub u pacjentów poddawanych dializom. Dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie należy podawać tego produktu tym pacjentom (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem może się zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2).

Poza tym u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym z uwagi na potencjalnie zwiększone ryzyko krwawienia.

Masa ciała

U dorosłych mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Apiksaban jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z chorobą wątroby przebiegającą z koagulopatią i istotnym klinicznie ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych, ALAT/AspAT, przekraczającą > 2 -krotnie górną granicę normy, lub ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym $\geq 1,5$ -krotnie górną granicę normy byli wykluczani z badań klinicznych. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując apiksaban w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Interakcje z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P (P-gp)

Nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów stosujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) czy inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir). Wymienione produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie (patrz punkt 4.5) lub w większym stopniu, jeśli obecne są dodatkowe czynniki zwiększające ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek).

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o ~50%. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano zmniejszoną skuteczność i zwiększone ryzyko krwawień podczas stosowania apiksabanu jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp w porównaniu ze stosowaniem samego apiksabanu.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory CYP3A4 i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia (patrz punkt 4.5):

- należy zachować ostrożność stosując apiksaban w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP;
- nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ZZG ani w leczeniu ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Parametry laboratoryjne

Jak można się spodziewać, apiksaban poprzez swój mechanizm działania wpływa na wyniki badań krzepnięcia [np. czas protrombinowy (PT, ang. *prothrombin time*), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, ang. *activated partial thromboplastin time*)]. Zmiany wyników badań krzepnięcia obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej są niewielkie i wykazują duży stopień zmienności (patrz punkt 5.1).

Informacje o substancjach pomocniczych

Embavi zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 i P-gp

Stosowanie apiksabanu jednocześnie z ketokonazolem (400 mg raz na dobę), silnym inhibitorem zarówno CYP3A4 jak i P-gp, prowadziło do 2-krotnego zwiększenia średniego pola powierzchni pod krzywą stężenie – czas (AUC, ang. *area under the curve*) apiksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia średniego stężenia maksymalnego (C_{max}) apiksabanu.

Nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów stosujących jednocześnie silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) czy inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) (patrz punkt 4.4)

W mniejszym stopniu stężenie apiksabanu w osoczu mogą zwiększać substancje czynne, które nie są uznawane za silne inhibitory CYP3A4 i P-gp (np. amiodaron, klarytromycyna, diltiazem, flukonazol, naproksen, chinidyna, werapamil). Nie ma konieczności modyfikowania dawki apiksabanu przy jego jednoczesnym stosowaniu z substancjami niebędącymi silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp. Na przykład diltiazem (360 mg raz na dobę), uznawany za umiarkowany inhibitor CYP3A4 i słaby inhibitor P-gp, prowadził do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC apiksabanu i 1,3-krotnego zwiększenia C_{max} . Naproksen (w pojedynczej dawce 500 mg), inhibitor P-gp niebędący inhibitorem CYP3A4, prowadził do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC i 1,6-krotnego zwiększenia średniego C_{max} apiksabanu. Klarytromycyna (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), inhibitor P-gp i silny inhibitor CYP3A4, prowadziła do 1,6-krotnego zwiększenia średniego AUC apiksabanu i 1,3-krotnego zwiększenia średniego C_{max} apiksabanu.

Induktory CYP3A4 i P-gp

Stosowanie apiksabanu jednocześnie z ryfampicyną, silnym induktorem zarówno CYP3A4, jak i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu odpowiednio o około 54% i 42%. Jednoczesne stosowanie apiksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) również może prowadzić do zmniejszenia stężeń apiksabanu w osoczu. Nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu w trakcie równoczesnego stosowania takich produktów leczniczych, jednak u pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, należy zachować ostrożność stosując apiksaban w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i w profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP.

Nie zaleca się stosowania apiksabanu w leczeniu ZZG i ZP u pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, gdyż jego skuteczność może być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi, SSRI/SNRI i NLPZ

Z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane, z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany z jednej terapii przeciwzakrzepowej na inną, sytuacji stosowania UFH w dawkach koniecznych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub sytuacji stosowania UFH w czasie zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków (patrz punkt 4.3).

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedynczej dawki 40 mg) i apiksabanu (pojedynczej dawki 5 mg) obserwowano addycyjny wpływ na hamowanie aktywności czynnika krzepnięcia Xa.

Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych po jednoczesnym podawaniu apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 325 mg raz na dobę.

W badaniach I fazy apiksaban podawany jednocześnie z kłopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub z połączeniem kłopidogrelu 75 mg i kwasu acetylosalicylowego w dawce 162 mg raz na dobę, lub z prasugrelem (60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia ani do dodatkowego hamowania agregacji płytek krwi w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wyników badań krzepnięcia (PT, INR i APTT) było podobne jak podczas stosowania apiksabanu w monoterapii.

Naproksen (w dawce 500 mg), inhibitor P-gp, prowadził do 1,5-krotnego zwiększenia średniego AUC i 1,6-krotnego zwiększenia C_{max} apiksabanu. Podczas stosowania apiksabanu obserwowano odpowiednie wydłużenie wyników testów krzepnięcia. Po jednoczesnym podaniu apiksabanu i naproksenu nie stwierdzano wpływu naproksenu na agregację płytek krwi indukowaną kwasem arachidonowym ani istotnego klinicznie wydłużenia czasu krwawienia.

Mimo powyższych obserwacji u niektórych osób przy jednoczesnym podawaniu leków przeciwplatek i apiksabanu możliwa jest silniejsza odpowiedź farmakodynamiczna. Należy zachować ostrożność stosując apiksaban jednocześnie z lekami z grupy SSRI i (lub) SNRI, NLPZ,

ASA i (lub) inhibitorami P2Y₁₂, ponieważ te produkty lecznicze zazwyczaj zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania apiksabanu z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (takimi, jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, dipirydamol, dekstran lub sulfipirazon) lub lekami trombolitycznymi. Ponieważ te produkty lecznicze zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych z apiksabanem (patrz punkt 4.4).

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Inne terapie towarzyszące

Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu i atenololu lub famotydyny. Jednoczesne podanie apiksabanu w dawce 10 mg i atenololu w dawce 100 mg nie miało istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu. Po jednoczesnym podaniu tych 2 produktów leczniczych średnie wartości AUC i $C_{\max}$ apiksabanu były odpowiednio o 15% i 18% mniejsze niż po podaniu samego apiksabanu. Podanie apiksabanu w dawce 10 mg razem z famotydyną w dawce 40 mg nie miało wpływu na AUC i $C_{\max}$ apiksabanu.

Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* apiksaban, w stężeniach znacznie większych niż jego maksymalne stężenie w osoczu obserwowane u pacjentów, nie wywierał żadnego hamującego wpływu na aktywność CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ani CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) i wywierał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Apiksaban w stężeniu do $20 \mu M$ nie indukował CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. W związku z tym apiksaban nie powinien mieć wpływu na klirens metaboliczny podawanych jednocześnie produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy. Apiksaban nie jest istotnym inhibitorem P-gp.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników, co opisano poniżej, apiksaban nie miał znaczącego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, naproksenu ani atenololu.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie apiksabanu (20 mg raz na dobę) i digoksyny (0,25 mg raz na dobę), substratu P-gp, nie miało wpływu na AUC i $C_{\max}$ digoksyny. Apiksaban nie hamuje więc transportu substratów z udziałem P-gp.

Naproksen

Jednoczesne podanie pojedynczych dawek apiksabanu (10 mg) i naproksenu (500 mg), często stosowanego NLPZ, nie wywierało żadnego wpływu na AUC i $C_{\max}$ naproksenu.

Atenolol

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i atenololu (100 mg), często stosowanego leku beta-adrenolitycznego, nie miało wpływu na farmakokinetykę atenololu.

Węgiel aktywny

Podanie węgla aktywnego zmniejsza ekspozycję na apiksaban (patrz punkt 4.9).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży.

Powyższe dane dotyczące interakcji uzyskano u dorosłych, a ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania apiksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania apiksabanu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy apiksaban lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane z badań na zwierzętach wskazują na przenikanie apiksabanu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać i (lub) wstrzymać leczenie apiksabanem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki

Płodność

Badania na zwierzętach, którym podawano apiksaban wykazały, że produkt leczniczy nie ma wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Embavi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

U dorosłych bezpieczeństwo apiksabanu oceniano w 4 badaniach klinicznych III fazy z udziałem ponad 15 000 pacjentów: ponad 11 000 pacjentów uczestniczących w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków i u ponad 4 000 pacjentów uczestniczących w badaniach leczenia ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP, z całkowitym średnim czasem ekspozycji wynoszącym odpowiednio: 1,7 lat oraz 221 dni (patrz punkt 5.1).

Częstymi działaniami niepożądanymi były: krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil działań niepożądanych wraz z częstością ich występowania w poszczególnych wskazaniach przedstawiono w tabeli 3).

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków całkowita częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem podczas stosowania apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną i 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu oceniającym apiksaban w porównaniu z warfaryną częstość występowania dużych według ISTH krwawień z przewodu pokarmowego (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego i odbytnicy) podczas leczenia apiksabanem wyniosła 0,76% w skali roku. Częstość występowania dużych według ISTH krwawień wewnątrzgałkowych podczas stosowania apiksabanu wyniosła 0,18% w skali roku.

W badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP całkowita częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem podczas leczenia apiksabanem wyniosła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną i 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3. przedstawia działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do <

1/10); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) u dorosłych, u których ten produkt leczniczy stosowano w przypadku niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) oraz w ramach zapobiegania lub leczenia ŻŻG i ZP, jak również u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat, u których ten produkt stosowano w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Dane dotyczące częstości działań niepożądanych u dzieci i młodzieży, przedstawione w tabeli 3, pochodzą z badania CV185325, w którym pacjenci otrzymywali apiksaban w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Tabela 3.: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka	Leczenie ŻŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			
Niedokrwistość	Często	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Niezbyt często	Niezbyt często	Często [‡]
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często*	Często
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Krwotok śródmózgowy†	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia oka</i>			
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			
Krwawienie, krwiak	Często	Często	Często
Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)	Często	Niezbyt często	Często
Krwawienie wewnątrzbrzuszne	Niezbyt często	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			
Krwawienie z nosa	Często	Często	Bardzo często
Krwiopłucie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie z układu oddechowego	Rzadko	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
Nudności	Często	Często	Często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	Często	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat
Krwawienie z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie z jamy ustnej	Niezbyt często	Często	Częstość nieznana
Obecność świeżej krwi w kale	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Często	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	Rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			
Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Często	Często	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Wysypka skórna	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
Krwawienie do mięśni	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			
Krwimocz	Często	Często	Często
Nefropatia związana z antykoagulantami	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			
Nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, krwawienie z układu moczowo-płciowego	Niezbyt często	Często	Bardzo często §
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>			
Krwawienie w miejscu podania leku	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Badania diagnostyczne</i>			

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat
Dodatni wynik badania na krew utajoną	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>			
Wylew podskórny	Często	Często	Często
Krwawienie pooperacyjne (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwawienie w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie w miejscu nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie urazowe	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

*W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu

† Termin „krwotok śródmózgowy” odnosi się do wszelkich krwotoków wewnątrzczaszkowych lub wewnątrzrdzeniowych (na przykład udar krwotoczny mózgu, krwotok do skorupy, mózdzku, komór lub krwotok podtwardówkowy).

‡ Obejmuje to reakcję anafilaktyczną, nadwrażliwość na leki i nadwrażliwość.

§ Obejmuje obfite krwawienie miesięczkowe, krwawienie międzymiesiączkowe i krwotok z pochwy.

Stosowanie apiksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, co może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Charakter i nasilenie objawów podmiotowych i przedmiotowych będą się różnić w zależności od umiejscowienia i nasilenia krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania apiksabanu oceniano w 1 badaniu klinicznym fazy I oraz w 3 badaniach klinicznych fazy II/III, z udziałem 970 pacjentów. Spośród nich 568 otrzymało co najmniej jedną dawkę apiksabanu, a średni łączny czas ekspozycji wynosił odpowiednio 1, 24, 331 i 80 dni (patrz punkt 5.1). Pacjenci otrzymywali dawki apiksabanu dostosowane do ich masy ciała, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do wieku.

Ogólnie profil bezpieczeństwa apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat był podobny do tego u dorosłych i był na ogół spójny w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy (informacje na temat profilu działań niepożądanych i ich częstości występowania w zależności od wskazania przedstawiono w tabeli 3).

U dzieci i młodzieży krwawienie z nosa (bardzo często), nieprawidłowe krwawienie z pochwy (bardzo często), nadwrażliwość i anafilaksja (często), świąd (często), hipotensja (często), hematochezja (często), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (często), łysienie (często) i krwawienie pooperacyjne (często) były zgłaszane częściej niż u dorosłych leczonych apiksabanem, ale w tej samej kategorii częstości, co u dzieci i młodzieży w grupie leczonej standardowo; jedyny

wyjątek stanowiło nieprawidłowe krwawienie z pochwy, które zgłaszano z częstotnością występowania „często” w grupie leczonej standardowo. We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem jednego, u dzieci i młodzieży poddawanych jednocześnie chemioterapii z powodu nowotworu złośliwego zgłoszono zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie apiksabanu może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i ustalić źródło krwawienia. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia świeżo mrożonego osocza, lub podawania leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach klinicznych apiksaban podawany doustnie dorosłym osobom zdrowym w dawkach do 50 mg na dobę przez 3 do 7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie wywoływał istotnych klinicznie działań niepożądanych.

U zdrowych osób dorosłych podanie węgla aktywnego po 2 i 6 godzinach od przyjęcia apiksabanu w dawce 20 mg zmniejszało średnią wartość AUC apiksabanu odpowiednio o 50% i 27%, natomiast nie miało wpływu na wartość C_{max} . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszał się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny i 4,9 godziny po przyjęciu apiksabanu z późniejszym przyjęciem węgla aktywowanego po odpowiednio 2 i 6 godzinach. Podanie węgla aktywowanego może więc być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym sposobem leczenia podczas przedawkowania apiksabanu.

W przypadkach, gdy z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia konieczne jest zniesienie antykoagulacji, dla dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa) (patrz punkt 4.4). Można również rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. U zdrowych osób odwrócenie farmakodynamicznego efektu apiksabanu, potwierdzone zmianami w teście generacji trombiny, było widoczne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskiwano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowego wlewu PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, które otrzymywały apiksaban. Obecnie nie ma też doświadczenia w stosowaniu rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę modyfikować w oparciu o stopień zmniejszenia krwawienia.

Nie określono swoistego antagonizującego leku (andeksanet alfa) odwracającego działanie farmakodynamiczne apiksabanu u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego dla andeksanetu alfa). Można również rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie PCC lub rekombinowanego czynnika VIIa.

W zależności od lokalnej dostępności, w przypadku dużego krwawienia należy rozważyć konsultację eksperta w dziedzinie krzepnięcia krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF02

Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce selektywnym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały, że produkt ten wywiera skuteczne działanie przeciwzakrzepowe w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żylniej w dawkach pozwalających utrzymać hemostazę.

Działanie farmakodynamiczne

Farmakodynamiczne efekty apiksabanu odzwierciedlają jego mechanizm działania (hamowanie czynnika Xa). W wyniku hamowania czynnika Xa apiksaban wydłuża wyniki badań krzepnięcia, takie jak czas protrombinowy (PT), międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). U dorosłych zmiany w wynikach testów krzepnięcia obserwowane przy dawce uznawanej za terapeutyczną są niewielkie i wykazują dużą zmienność. Testy te nie są zalecane do oceny działania farmakodynamicznego apiksabanu. W teście generacji trombiny apiksaban zmniejszał potencjał endogennej trombiny będący miarą wytwarzania trombiny w osoczu ludzkim.

Apiksaban wykazuje też działanie hamujące aktywność czynnika Xa, na co wskazuje spadek aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielu komercyjnych testach hamowania aktywności czynnika Xa, choć wyniki te różnią się w zależności od zestawu. Dane z badań klinicznych z udziałem dorosłych są dostępne tylko dla testu chromogennego heparyny Rotachrom. Działanie hamujące aktywność czynnika Xa wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem apiksabanu w osoczu, osiągając maksymalne wartości w momencie maksymalnych stężeń apiksabanu w osoczu. Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a jego działaniem hamującym aktywność czynnika Xa jest w przybliżeniu liniowa dla szerokiego zakresu dawek apiksabanu. Wyniki badań apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u dorosłych. Stanowi to potwierdzenie udokumentowanego mechanizmu działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa.

Tabela 4. poniżej przedstawia przewidywaną ekspozycję na produkt leczniczy i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym dla każdego wskazania u dorosłych. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków przyjmujących apiksaban w celu zapobiegania udarowi mózgu i zatorowości systemowej wyniki wskazują na mniejszą niż 1,7-krotną różnicę między stężeniami maksymalnymi i minimalnymi. Wyniki u pacjentów przyjmujących apiksaban w leczeniu ZZG i ZP lub w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP wskazują na mniejszą niż 2,2-krotną różnicę między stężeniami maksymalnymi i minimalnymi.

Tabela 4.: Przewidywana ekspozycja na apiksaban i jego działanie hamujące aktywność czynnika Xa w stanie stacjonarym

	Apiksaban C_{max} (ng/mL)	Apiksaban C_{min} (ng/mL)	Apiksaban maksymalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./mL)	Apiksaban minimalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./mL)
Mediana [5. percentyl; 95. percentyl]				
<i>Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej: niezastawkowe migotanie przedsionków</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dwa razy na dobę	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dwa razy na dobę	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dwa razy na dobę	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populacja, w której dawkę dostosowano na podstawie 2 z 3 kryteriów zmniejszenia dawki w badaniu ARISTOTLE.

Mimo iż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na produkt, w wyjątkowych sytuacjach, gdy znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, na przykład w razie przedawkowania lub konieczności pilnego leczenia operacyjnego, przydatny może być kalibrowany test do ilościowego oznaczania aktywności anty-Xa.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych apiksabanu z udziałem dzieci i młodzieży do pomiaru aktywności apiksabanu używano testu STA Liquid Anti-Xa. Wyniki uzyskane w tych badaniach wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa (AXA) jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u osób dorosłych. Stanowi to potwierdzenie udokumentowanego mechanizmu działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa.

W przedziałach wagowych od 9 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185155 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 27,1 (22,2) ng/mL do 71,9 (17,3) ng/mL, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 30,3 (22) ng/mL i 80,8 (16,8) ng/mL. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.

W przedziałach wagowych od 6 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185362 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 67,1 (30,2) ng/mL do 213 (41,7) ng/mL, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 71,3 (61,3) ng/mL i 230 (39,5) ng/mL. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

W przedziałach wagowych od 6 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185325 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 47,1 (57,2) ng/mL do 146 (40,2) ng/mL, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 50 (54,5) ng/mL i 144 (36,9) ng/mL. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Przewidywana ekspozycja na lek w stanie stacjonarnym i zahamowanie aktywności czynnika Xa (aktywność anty-Xa) w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży sugeruje, że zmiany stężenia apiksabanu i poziomu AXA od wartości szczytowych do wartości minimalnych w stanie stacjonarnym były w przybliżeniu 3-krotne (min., maks.: od 2,65 do 3,22) w całej populacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf)

W całym programie klinicznym (ARISTOTLE: apiksaban w porównaniu z warfaryną, AVERROES: apiksaban w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym) randomizacją objęto 23 799 dorosłych pacjentów, w tym do leczenia apiksabanem trafiło 11 927 pacjentów. Program ten został zaprojektowany w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w profilaktyce udaru mózgu

i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz z jednym lub więcej dodatkowym czynnikiem ryzyka, takim jak:

- przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, ang. *transient ischaemic attack*)
- wiek ≥ 75 lat
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca
- objawowa niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA)

Badanie ARISTOTLE

W badaniu ARISTOTLE randomizacją objęto 18 201 dorosłych pacjentów, którym w warunkach podwójnie zaślepionej próby podawano albo apiksaban 5 mg dwa razy na dobę (lub 2,5 mg dwa razy na dobę w przypadku wybranych pacjentów [4,7%], patrz punkt 4,2), albo warfarynę (zakres docelowych wartości INR 2,0-3,0). Pacjenci otrzymywali badaną substancję czynną przez średnio 20 miesięcy. Średni wiek badanych wynosił 69,1 lat, średni wynik CHADS₂ wynosił 2,1, a 18,9% pacjentów przeżyło wcześniej udar mózgu lub TIA.

W badaniu tym stwierdzono istotną statystycznie przewagę apiksabanu nad warfaryną pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli zapobiegania udarowi mózgu (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz Tabela 5).

Tabela 5.: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N=9 120 n (%/rok)	Warfaryna N=9 081 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Udar mózgu lub zatorowość systemowa	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Udar mózgu				
Niedokrwienny lub nieokreślony	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Krwotoczny	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Zatorowość systemowa	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

U pacjentów przydzielonych losowo do leczenia warfaryną mediana wyrażonego procentowo czasu w zakresie terapeutycznym (TTR, ang. *time in therapeutic range*) (czyli czasu z INR 2-3) wynosiła 66%.

Apiksaban zmniejszał częstość występowania udaru mózgu i zatorowości systemowej w porównaniu z warfaryną przy różnych poziomach TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartylu wartości TTR w danym ośrodku współczynnik ryzyka dla apiksabanu w porównaniu z warfaryną wynosił 0,73 (95% CI: 0,38; 1,40).

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, czyli duże krwawienie oraz zgon z dowolnej przyczyny, testowano przy pomocy uprzednio określonej hierarchicznej strategii testowania, aby kontrolować częstość występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu. Również w odniesieniu do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, czyli dużego krwawienia i zgonu z dowolnej przyczyny,

stwierdzono istotną statystycznie przewagę apiksabanu (patrz tabela 6.). Wraz z poprawą monitorowania INR obserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze.

Tabela 6.: Drugorzędowe punkty końcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N=9 088 n (%/rok)	Warfaryna N=9 052 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia związane z krwawieniem				
Duże*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Śmiertelne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Wewnątrzczaszkowe	52 (0,33)	122 (0,80)		
Duże + CRNM [†]	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Wszystkie	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Inne punkty końcowe				
Zgon z dowolnej przyczyny	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Zawał mięśnia sercowego	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Duże krwawienia zdefiniowane przy pomocy kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (International Society on Thrombosis and Haemostasis; ISTH).

[†] Istotne klinicznie, ale niespełniające kryteriów dużego krwawienia (Clinically Relevant Non-Major, CRNM)

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu ARISTOTLE wyniósł 1,8% podczas stosowania apiksabanu oraz 2,6% podczas stosowania warfaryny. Wyniki dotyczące skuteczności w uprzednio określonych podgrupach wyodrębnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, przebytego udaru lub TIA oraz cukrzycy były zgodne z głównymi wynikami oceny skuteczności w całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Częstość występowania dużych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i krwawień z odbytnicy) wyniosła 0,76% rocznie podczas stosowania apiksabanu i 0,86% rocznie podczas stosowania warfaryny.

Wyniki dotyczące występowania dużych krwawień w uprzednio określonych podgrupach wyodrębnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, przebytego udaru lub TIA oraz cukrzycy były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Badanie AVERROES

W badaniu AVERROES uczestniczyło łącznie 5 598 dorosłych pacjentów niekwalifikujących się w opinii badaczy do leczenia antagonistami witaminy K (VKA) zostali oni losowo rozdzieleni do leczenia apiksabanem 5 mg dwa razy na dobę (lub w 2,5 mg dwa razy na dobę w przypadku wybranych pacjentów [6,4%], patrz punkt 4.2) lub kwasem acetylosalicylowym (ASA). ASA podawano w pojedynczej dawce dobowej 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) lub 324 mg (6,6%), według uznania badacza. Pacjenci otrzymywali badaną substancję czynną średnio przez 14 miesięcy. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 lat, średni wynik w skali CHADS₂ wynosił 2,0, a 13,6% pacjentów miało w wywiadzie udar mózgu lub TIA.

Częstymi przyczynami niezakwalifikowania do terapii VKA w badaniu AVERROES były: brak możliwości lub małe prawdopodobieństwo wykonania oznaczania INR w wymaganych odstępach czasu (42,6%), odmowa przyjmowania VKA przez pacjenta (37,4%), wynik skali CHADS₂ =1 i niezalecanie przyjmowania VKA przez lekarza (21,3%), ryzyko, że pacjent nie będzie przestrzegał zaleceń dotyczących przyjmowania produktu leczniczego zawierającego VKA (15,0%) oraz istniejące lub przewidywane trudności w skontaktowaniu się z pacjentem w razie konieczności pilnej zmiany dawki (11,7%).

Badanie AVERROES przerwano przed terminem z powodu rekomendacji niezależnej Komisji Monitorowania Danych, gdyż uzyskano wyraźne dowody na zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu i zatorowości systemowej przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu AVERROES wynosił 1,5% w grupie apiksabanu oraz 1,3% w grupie kwasu acetylosalicylowego.

W badaniu tym stwierdzono istotną statystycznie przewagę apiksabanu nad kwasem acetylosalicylowym pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli zapobiegania udarowi mózgu (krwotocznemu, niedokrwinnemu lub nieokreślonymu) lub zatorowości systemowej (patrz tabela 7.).

Tabela 7.: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N=2 807 n (%/rok)	ASA N=2 791 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Udar mózgu lub zatorowość systemowa*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Udar mózgu				
Niedokrwenny lub nieokreślony	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Krwotoczny	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Zatorowość systemowa	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Udar mózgu, zatorowość systemowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Zawał mięśnia sercowego	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Zgon z przyczyn naczyniowych	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Zgon z dowolnej przyczyny†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

*Ocena przy pomocy sekwencyjnej strategii testowania, aby kontrolować ogólną częstość występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu.

† Drugorzędowy punkt końcowy.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między apiksabanem a kwasem acetylosalicylowym w częstości występowania dużych krwawień (patrz tabela 8.).

Tabela 8.: Zdarzenia związane z krwawieniem u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N=2798 n (%/rok)	ASA N=2780 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Duże*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Ze skutkiem śmiertelnym, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Wewnątrzczaszkowe, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Duże + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Wszystkie	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Duże krwawienie zdefiniowane przy pomocy kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (International Society on Thrombosis and Haemostasis; ISTH).

† Istotne klinicznie, ale niespełniające kryteriów dużego krwawienia (Clinically Relevant Non-Major)

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz ostrym zespołem wieńcowym (ACS) i (lub) poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI)

Do badania AUGUSTUS, otwartego, randomizowanego, kontrolowanego badania z 2-krotną randomizacją, za każdym razem do 2 grup (układ 2x2), włączono 4 614 dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy doznali ostrego zespołu wieńcowego (43%) i

(lub) zostali poddani przezskórnej interwencji wieńcowej (56%). Wszystkich pacjentów poddano leczeniu podstawowemu z zastosowaniem inhibitora P2Y12 (klopidogrelu 90,3%), przepisanego zgodnie z lokalnymi standardami leczenia.

Po upływie do 14 dni od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego i (lub) przeprowadzenia przezskórnej interwencji wieńcowej pacjentów rozdzielano losowo do grupy otrzymującej albo apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę (lub 2,5 mg dwa razy na dobę, jeśli pacjent spełniał co najmniej 2 kryteria kwalifikujące go do zmniejszenia dawki; zmniejszoną dawkę otrzymało 4,2% pacjentów), albo antagonistę witaminy K (VKA, ang. *vitamin K antagonist*) oraz do grupy otrzymującej albo kwas acetylosalicylowy (ASA, ang. *acetylsalicylic acid*) (81 mg raz na dobę), albo placebo. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 lat, 94% pacjentów miało wynik w skali CHA₂DS₂-VASc >2, a 47% miało wynik w skali HAS-BLED >3. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej VKA odsetek czasu w zakresie terapeutycznym (TTR, ang. *time in therapeutic range*) (czyli czasu utrzymywania współczynnika INR w zakresie 2-3) wynosił 56%, odsetek czasu w którym INR znajdował się poniżej TTR wynosił 32% a odsetek czasu w którym INR znajdował się powyżej TTR wynosił 12%.

Głównym celem badania AUGUSTUS była ocena bezpieczeństwa, z dużym krwawieniem według ISTH lub istotnym klinicznie krwawieniem niespełniającym kryteriów dużego krwawienia (CRNM) jako pierwszorzędnym punktem końcowym. W analizie porównującej apiksaban z antagonistą witaminy K (VKA, ang. *vitamin K antagonist*) pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie bezpieczeństwa – duże krwawienie według ISTH lub krwawienie CRNM – w 6. miesiącu wystąpił u 241 (10,5%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 332 (14,7%) pacjentów w grupie otrzymującej VKA (HR = 0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; w teście dwustronnym wartość $p < 0,0001$ dla hipotezy, że badany produkt nie jest gorszy i wartość $p < 0,0001$ dla hipotezy, że badany produkt jest lepszy od leku porównawczego). W grupie pacjentów otrzymujących VKA dodatkowe analizy podgrup wyodrębnionych na podstawie TTR wykazały, że największa częstość występowania krwawień była związana z najniższym kwartylem TTR. Częstość występowania krwawień w grupie apiksabanu była podobna jak w grupie z najwyższym kwartylem TTR.

W analizie porównującej grupę otrzymującą ASA z grupą otrzymującą placebo, pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie bezpieczeństwa, czyli duże krwawienie według ISTH lub krwawienie CRNM, w 6. miesiącu wystąpiło u 367 (16,1%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 204 (9,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo (HR = 1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; w teście dwustronnym wartość $p < 0,0001$).

W szczególności u pacjentów leczonych apiksabanem duże krwawienie lub krwawienie CRNM wystąpiło u 157 (13,7%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 84 (7,4%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U leczonych VKA duże krwawienie lub krwawienie CRNM wystąpiło u 208 (18,5%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 122 (10,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Ocena innych wyników leczenia stanowiła drugorzędowy cel badania i była dokonywana przy pomocy złożonych punktów końcowych.

W analizie porównującej grupę otrzymującą apiksaban z grupą otrzymującą VKA złożony punkt końcowy obejmujący zgon lub ponowną hospitalizację wystąpił u 541 (23,5%) pacjentów w grupie apiksabanu i u 632 (27,4%) pacjentów w grupie VKA. Złożony punkt końcowy obejmujący zgon lub epizod niedokrwienności (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepicę w stencie lub konieczność pilnej rewaskularyzacji) wystąpił u 170 (7,4%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 182 (7,9%) pacjentów w grupie otrzymującej VKA.

W analizie porównującej grupę otrzymującą ASA z grupą otrzymującą placebo złożony punkt końcowy obejmujący zgon lub ponowną hospitalizację wystąpił u 604 (26,2%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 569 (24,7%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Złożony punkt końcowy obejmujący zgon lub epizod niedokrwienności (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego,

zakrzepicę w stencie lub konieczność pilnej rewaskularyzacji) wystąpił u 163 (7,1%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 189 (8,2%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Do otwartego, wieloośrodkowego badania klinicznego EMANATE włączono 1 500 dorosłych pacjentów zakwalifikowanych do kardiowersji z powodu niezastawkowego migotania przedsionków, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwzakrzepowych lub otrzymali je dopiero w czasie krótszym niż 48 godzin przed kardiowersją. Pacjentów rozdzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej apiksaban lub grupy otrzymującej heparynę i (lub) VKA w ramach profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych. Kardiowersję elektryczną i (lub) farmakologiczną przeprowadzano po podaniu co najmniej 5 dawek apiksabanu, wynoszących 5 mg i podawanych dwa razy na dobę [lub 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów (patrz punkt 4.2)] lub po co najmniej 2 godzinach od podania dawki nasycającej 10 mg (lub dawki nasycającej 5 mg u wybranych pacjentów [patrz punkt 4.2]), jeśli konieczna była wcześniejsza kardiowersja. W grupie otrzymującej apiksaban dawkę nasycającą podano u 342 pacjentów (331 pacjentów otrzymało dawkę 10 mg a 11 pacjentów dawkę 5 mg).

W grupie otrzymującej apiksaban (n=753) nie było ani jednego przypadku udaru mózgu (0%), natomiast w grupie otrzymującej heparynę i (lub) VKA (n=747, RR 0,00, 95% CI 0,00; 0,64) udar mózgu wystąpił u 6 osób (0,80%). Zgon z dowolnej przyczyny odnotowano u 2 pacjentów (0,27%) w grupie otrzymującej apiksaban i u 1 pacjenta (0,13%) w grupie otrzymującej heparynę i (lub) VKA. Nie zgłoszono żadnych przypadków zatorowości systemowej.

Duże krwawienia i krwawienia CRNM wystąpiły odpowiednio u 3 (0,41%) i 11 (1,50%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban oraz u 6 (0,83%) i 13 (1,80%) pacjentów w grupie otrzymującej heparynę i (lub) VKA.

W tym eksploracyjnym badaniu wykazano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu oraz heparyny i (lub) VKA u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Leczenie ŻŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP

Zaprojektowano program badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów (AMPLIFY: apiksaban w porównaniu z enoksaparyną/warfariną, AMPLIFY-EXT: apiksaban w porównaniu z placebo), aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w leczeniu ŻŻG i (lub) ZP (AMPLIFY) oraz w przedłużonej terapii w celu zapobiegania nawrotom ŻŻG i (lub) ZP po 6-12 miesiącach przeciwwzakrzepowego leczenia ŻŻG i (lub) ZP (AMPLIFY-EXT). Oba badania miały charakter międzynarodowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych prób klinicznych w układzie równoległym i objęły pacjentów z objawową proksymalną zakrzepicą żył głębokich lub objawową ZP. Wszystkie kluczowe punkty końcowe w ocenie bezpieczeństwa były weryfikowane przez niezależną komisję nieznającą przydziału pacjentów do ocenianego leczenia.

Badanie AMPLIFY

W badaniu AMPLIFY łącznie 5 395 dorosłych pacjentów zostało losowo rozdzielonych albo do grupy leczonej apiksabanem w dawce 10 mg doustnie dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie w dawce 5 mg doustnie dwa razy na dobę przez 6 miesięcy, albo do grupy leczonej enoksaparyną w dawce 1 mg/kg masy ciała podskórnie dwa razy na dobę przez co najmniej 5 dni (do czasu uzyskania wartości $INR \geq 2$) i warfariną podawaną doustnie przez 6 miesięcy (docelowy zakres INR: 2,0 - 3,0).

Średni wiek badanych wynosił 56,9 lat, a u 89,8% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ.

U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej warfarinę średni odsetek czasu w zakresie terapeutycznym (ang. *time in therapeutic range*; TTR) (czyli czasu z INR 2-3) wynosił 60,9%. Apiksaban zmniejszał częstość występowania nawrotów objawowej ŻChZZ lub zgonów związanych z ŻChZZ przy różnych poziomach TTR w danym ośrodku; u pacjentów w najwyższym kwartylu TTR w danym ośrodku ryzyko względne podczas stosowania apiksabanu w porównaniu ze stosowaniem enoksaparyny/warfariny wynosiło 0,79 (95% CI, 0,39; 1,61).

W badaniu tym wykazano, że apiksaban jest nie mniej skuteczny w porównaniu z enoksaparyną/warfariną pod względem pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, na który składały się zweryfikowana nawrotowa objawowa ŻChZZ (niezakończone zgonem przypadki ŻŻG i ZP) lub zgon związany z ŻChZZ (patrz tabela 9.).

Tabela 9.: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2609 n (%)	Enoksaparyna/Warfarina N=2635 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
ŻŻG	20 (0,7)	33 (1,2)	
ZP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Zgon związany z ŻChZZ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ŻChZZ, zgon związany z ŻChZZ lub duże krwawienie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Co najmniej równoważny w porównaniu z enoksaparyną/warfariną (wartość $p < 0,0001$)

Skuteczność apiksabanu w początkowym leczeniu ŻChZZ była podobna w grupie pacjentów leczonych z powodu ZP [ryzyko względne 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] lub w grupie pacjentów leczonych z powodu ŻŻG [ryzyko względne 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Skuteczność była ogólnie zbliżona we wszystkich podgrupach, w tym wyodrębnionych na podstawie wieku, płci, indeksu masy ciała (BMI), czynności nerek, stopnia ciężkości ocenianej ZP, lokalizacji zakrzepu w ŻŻG, a także wcześniejszego parenteralnego podawania heparyny.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w ocenie bezpieczeństwa było duże krwawienie. Pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania, apiksaban w tym badaniu wykazał statystyczną przewagę w porównaniu z enoksaparyną/warfariną [ryzyko względne 0,31; 95% przedział ufności (0,17; 0,55), wartość $p < 0,0001$] (patrz tabela 10.).

Tabela 10.: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2 676 n (%)	Enoksaparyna/ Warfarina N=2 689 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
Duże	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Duże + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Niewielkie	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Wszystkie	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

CRNM – istotne klinicznie, ale niespełniające kryteriów dużego krwawienia (Clinically Relevant Non-Major)

Częstość występowania zweryfikowanego dużego krwawienia oraz krwawienia CRNM w dowolnej lokalizacji anatomicznej była ogólnie mniejsza w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/warfaryny. Zweryfikowane krwawienie z przewodu pokarmowego sklasyfikowane jako duże według kryteriów ISTH wystąpiło u 6 (0,2%) pacjentów leczonych apiksabanem i u 17 (0,6%) pacjentów leczonych enoksaparyną/warfariną.

Badanie AMPLIFY-EXT

W badaniu AMPLIFY-EXT łącznie 2 482 dorosłych pacjentów, po zakończeniu wstępnego, trwającego 6-12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego, zostało losowo rozdzielonych na okres kolejnych 12 miesięcy do grup leczonych: apiksabanem 2,5 mg doustnie dwa razy na dobę, apiksabanem 5 mg doustnie dwa razy na dobę lub placebo. Wśród nich 836 pacjentów (33,7%) przed włączeniem do badania AMPLIFY-EXT uczestniczyło w badaniu AMPLIFY.

Średni wiek badanych wynosił 56,7 lat, a u 91,7% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprobowane epizody ŻChZZ.

W badaniu tym obie dawki apiksabanu wykazały statystyczną przewagę w porównaniu z placebo pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego objawową nawrotową ŻChZZ (niezakończona zgonem ŻŻG lub niezakończona zgonem ZP) i zgon z dowolnej przyczyny (patrz tabela 11.).

Tabela 11.: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban 2,5 mg (N=840)	Apiksaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Ryzyko względne (95% CI)	
				Apiksaban 2,5 mg w porównaniu z placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo
	n (%)				
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
ŻŻG*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ZP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Zgon z dowolnej przyczyny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Niezakończona zgonem ŻŻG [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Niezakończona zgonem ZP [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Zgon związany z ŻChZZ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

‡ Wartość p <0,0001

* W przypadku pacjentów, u których wystąpiło więcej niż 1 zdarzenie składające się na dany punkt końcowy, odnotowywano tylko pierwsze zdarzenie (np. jeśli pacjent miał ŻŻG, a potem ZP, odnotowywano jedynie ŻŻG)

† U poszczególnych pacjentów mogło wystąpić więcej niż 1 zdarzenie i mogą oni występować w obu klasyfikacjach

Skuteczność apiksabanu w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ utrzymywała się we wszystkich podgrupach, w tym w podgrupach wyodrębnionych na podstawie wieku, płci, BMI i czynności nerek.

Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było duże krwawienie w okresie leczenia. W badaniu tym częstość występowania dużego krwawienia przy obu dawkach apiksabanu nie różniła się statystycznie od placebo. Częstość występowania rozpatrywanych łącznie dużych krwawień i krwawień CRNM; niewielkich krwawień; oraz wszystkich krwawień nie różniła się istotnie statystycznie między grupą otrzymującą apiksaban 2,5 mg 2 razy na dobę a grupą otrzymującą placebo (patrz tabela 12.).

Tabela 12.: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban 2,5 mg (N=840)	Apiksaban 5,0 mg (N=811)	Placebo (N=826)	Ryzyko względne (95% CI)	
				Apiksaban 2,5 mg w porównaniu z placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo
		n (%)			
Duże	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Duże + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Niewielkie	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Wszystkie	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Zweryfikowane krwawienie z przewodu pokarmowego sklasyfikowane jako duże według ISTH wystąpiło u 1 (0,1%) pacjenta leczonego apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, nie wystąpiło u żadnego pacjenta leczonego apiksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę i wystąpiło u 1 (0,1%) pacjenta otrzymującego placebo.

Dzieci i młodzież

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat

Badanie CV185325 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem klinicznym z aktywną kontrolą, oceniającym stosowanie apiksabanu w leczeniu ŻChZZ u dzieci i młodzieży. W tym opisowym badaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa wzięło udział 217 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wymagających leczenia przeciwzakrzepowego z powodu ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ; 137 pacjentów w grupie wiekowej 1 (od 12 do < 18 lat), 44 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do < 12 lat), 32 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od 28 dni do < 2 lat) i 4 pacjentów w grupie wiekowej 4 (od urodzenia do < 28 dni). Występowanie ŻChZZ potwierdzono za pomocą badań obrazowych i oceniano niezależnie. Przed randomizacją pacjenci byli leczeni lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie z zasadami standardowego leczenia przez maksymalnie 14 dni [średni (SD) czas trwania leczenia lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie ze standardowymi zasadami leczenia przed rozpoczęciem stosowania badanego leku wynosił 4,8 (2,5) dnia, a u 92,3% pacjentów leczenie rozpoczęło ≤ 7 dni]. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej apiksaban, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do ich wieku (dawki dostosowane do masy ciała, odpowiadające dawce nasycającej 10 mg podawanej dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 5 mg podawanej dwa razy na dobę u osób dorosłych), albo do grupy leczonej standardowo. W przypadku pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat leczenie standardowe obejmowało podawanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, ang. *low molecular weight heparin*), heparyny niefrakcjonowanej (UFH, ang. *unfractionated heparin*) lub antagonistów witaminy K (VKA, ang. *vitamin K antagonist*). W przypadku pacjentów w wieku od 28 dni do < 2 lat leczenie standardowe ograniczało się do stosowania heparyn (UFH lub LMWH). Główna faza leczenia trwała od 42 do 84 dni u pacjentów w wieku < 2 lat i 84 dni u pacjentów w wieku > 2 lat. Pacjenci w wieku od 28 dni do < 18 lat, których zrandomizowano do grupy otrzymującej apiksaban, mieli możliwość kontynuowania leczenia apiksabanem przez dodatkowe 6 do 12 tygodni w fazie kontynuacji badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności obejmował wszystkie potwierdzone obrazowo i rozpoznane przypadki zarówno objawowej, jak i bezobjawowej nawracającej ŻChZZ oraz zgonów związanych z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w obu grupach leczenia nie nastąpił zgon związany z ŻChZZ. Łącznie u 4 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 2 (2,8%) pacjentów w grupie otrzymującej standardowe leczenie wystąpiło co najmniej 1 potwierdzone objawowe lub bezobjawowe nawracające zdarzenie ŻChZZ.

Mediana zakresu ekspozycji u 143 pacjentów leczonych apiksabanem wyniosła 84,0 dni. Ekspozycja przekroczyła 84 dni u 67 (46,9%) pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, obejmujący łącznie duże krwawienie i krwawienie CRNM, wystąpił u 2

(1,4%) pacjentów leczonych apiksabanem i w porównaniu z 1 (1,4%) pacjentem otrzymującym standardowe leczenie, przy czym wartość RR wynosiła 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). We wszystkich przypadkach dotyczyło to krwawienia CRNM. Niewielkie krwawienie zgłoszono u 51 (35,7%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 21 (29,6%) pacjentów w grupie otrzymującej standardowe leczenie, przy czym wartość RR wynosiła 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Duże krwawienie zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) (i) krwawienie zakończone zgonem; (ii) klinicznie jawne krwawienie związane ze spadkiem hemoglobiny o co najmniej 20 g/L (2 g/dL) w ciągu 24 godzin; (iii) krwawienie zaotrzewnowe, płucne, wewnątrzczaszkowe lub w inny sposób obejmujące ośrodkowy układ nerwowy; oraz (iv) krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej na sali operacyjnej (w tym radiologii interwencyjnej).

Krwawienie CRNM zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia jeden lub oba poniższe warunki: (i) jawne krwawienie, w przypadku którego podawany jest produkt krwiopochodny i które nie jest bezpośrednio związane z chorobą podstawową pacjenta oraz (ii) krwawienie, które wymaga interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu przywrócenia hemostazy, niewymagające przeprowadzenia procedury na sali operacyjnej.

Niewielkie krwawienie zdefiniowano jako każdy jawny lub makroskopowy dowód krwawienia, który nie spełnia powyższych kryteriów ani dla dużego krwawienia, ani dla krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże. Krwawienie miesiączkowe zostało sklasyfikowane jako niewielkie krwawienie, a nie krwawienie istotne klinicznie inne niż duże.

U 53 pacjentów, którzy wzięli udział w fazie kontynuacji badania i byli leczeni apiksabanem, nie zgłoszono żadnego przypadku objawowego i bezobjawowego nawrotu ŻChZZ ani zgonu związanego z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w fazie kontynuacji badania nie wystąpiło orzeczone duże krwawienie ani krwawienie CRNM. U ośmiu (8/53; 15,1%) pacjentów w fazie kontynuacji badania zgłoszono niewielkie krwawienia.

W grupie otrzymującej apiksaban nastąpiły 3 zgony, a w grupie leczonej standardowo – 1 zgon, przy czym wszystkie zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem. Według oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet ds. oceny zdarzeń żaden z tych zgonów nie był spowodowany ŻChZZ ani krwawieniem.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży są oparte na badaniu CV185325, dotyczącym leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ, uzupełnionym o badanie PREVAPIX-ALL i badanie SAXOPHONE dotyczące stosowania w ramach pierwotnej profilaktyki ŻChZZ, jak również na badaniu CV185118 dotyczącym stosowania pojedynczej dawki. Dane te obejmują 970 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, z których 568 otrzymywało apiksaban.

Nie ma zatwierdzonego wskazania do stosowania u dzieci i młodzieży w ramach pierwotnej profilaktyki ŻChZZ.

Zapobieganie ŻChZZ u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukaemia) lub chłoniakiem limfoblastycznym (LL ang. lymphoblastic lymphoma)

W badaniu PREVAPIX-ALL łącznie 512 pacjentów w wieku od ≥ 1 do < 18 lat, z nowo rozpoznaną ALL lub LL, otrzymujących chemioterapię indukcyjną, między innymi asparaginazę, podawaną przez założony na stałe dostęp do żyły centralnej, zostało losowo, w stosunku 1:1, w warunkach próby otwartej, rozdzielonych albo do grupy otrzymującej profilaktykę przeciwzakrzepową apiksabanem, albo do grupy standardowego postępowania (bez ogólnoustrojowego leczenia przeciwzakrzepowego). Apiksaban podawano w stałej dawce, ustalonej na podstawie masy ciała tak, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do ekspozycji obserwowanej u dorosłych otrzymujących dawkę 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 13.). Apiksaban podawano w postaci tabletek o mocy 2,5 mg lub 0,5 mg lub w postaci roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/mL. Mediana czasu ekspozycji na produkt w grupie otrzymującej apiksaban wyniosła 25 dni.

Tabela 13.:Dawkowanie apiksabanu w badaniu PREVAPIX-ALL

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
od 6 do <10,5 kg	0,5 mg dwa razy na dobę
od 10,5 do <18 kg	1 mg dwa razy na dobę
od 18 do <25 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
od 25 do <35 kg	2 mg dwa razy na dobę
≥35 kg	2,5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności miał charakter złożony i obejmował zweryfikowane, objawowe i bezobjawowe, niezakończone zgonem epizody ZZG, ZP i zakrzepicy zatok żylnych mózgu oraz zgony związane z ŻChZZ. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności wystąpił u 31 (12,1%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban w porównaniu z 45 (17,6%) pacjentami w grupie leczonej standardowo. Redukcja ryzyka względnego nie osiągnęła istotności statystycznej.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa były weryfikowane według kryteriów ISTH. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, duże krwawienie, wystąpił w każdym z badanych grup u 0,8% pacjentów. Krwawienie CRNM wystąpiło u 11 pacjentów (4,3%) w grupie apiksabanu i u 3 pacjentów (1,2%) w grupie leczonej standardowo. Najczęstszym zdarzeniem o charakterze krwawienia CRNM, przyczyniającym się do różnicy wyników między grupami badania, było krwawienie z nosa o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Niewielkie krwawienia wystąpiły u 37 pacjentów w grupie apiksabanu (14,5%) i u 20 pacjentów (7,8%) w grupie leczonej standardowo.

Zapobieganie chorobie zakrzepowo-zatorowej (TE, ang. thromboembolism) u dzieci i młodzieży z wrodzoną lub nabytą chorobą serca

Badanie SAXOPHONE było to wieloośrodkowe, otwarte badanie porównawcze z randomizacją w stosunku 2:1, obejmujące pacjentów z wrodzoną lub nabytą chorobą serca wymagających leczenia przeciwzakrzepowego, w wieku od 28 dni do <18 lat. Pacjenci otrzymywali albo apiksaban, albo standardowe leczenie przeciwzakrzepowe polegające na podaniu antagonisty witaminy K lub heparyny drobnocząsteczkowej. Apiksaban podawano w stałej dawce, ustalonej na podstawie masy ciała tak, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do ekspozycji obserwowanej u dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 14.). Apiksaban podawano w postaci tabletek o mocy 5 mg lub 0,5 mg lub w postaci roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/mL. Średni czas ekspozycji na produkt w grupie otrzymującej apiksaban wynosił 331 dni.

Tabela 14.:Dawkowanie apiksabanu w badaniu SAXOPHONE

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
od 6 do <9 kg	1 mg dwa razy na dobę
od 9 do <12 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
od 12 do <18 kg	2 mg dwa razy na dobę
od 18 do <25 kg	3 mg dwa razy na dobę
od 25 do <35 kg	4 mg dwa razy na dobę
≥35 kg	5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, obejmujący zweryfikowane krwawienia sklasyfikowane jako duże według ISTH oraz krwawienia CRNM, wystąpił u 1 (0,8%) z 126 pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 3 (4,8%) z 62 pacjentów w grupie poddanej opiece standardowej. Drugorzędowe punkty końcowe takie jak zweryfikowane duże krwawienia, krwawienia CRNM i wszystkie przypadki krwawienia, występowały z podobną częstością w obu grupach badania. Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, obejmujący przypadki przerwania stosowania produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego, nietolerancji lub krwawienia, odnotowano u 7 (5,6%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 1 (1,6%) pacjenta w grupie leczonej standardowo. U żadnego pacjenta w żadnej grupie leczenia nie stwierdzono zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. W żadnej grupie leczenia nie stwierdzono zgonu.

Badanie zostało prospektywnie zaprojektowane pod kątem opisowej oceny skuteczności

i bezpieczeństwa stosowania z uwagi na spodziewaną małą częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych i krwawień w tej populacji. Z powodu niewielkiej częstości występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych w tym badaniu nie zdołano dokonać jednoznacznej oceny korzyści i ryzyka.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego apiksaban dotyczących leczenia ŻChZZ przeprowadzonych w jednej lub kilku podgrupach dzieci i młodzieży (informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U dorosłych bezwzględna dostępność biologiczna apiksabanu wynosi około 50% dla dawek do 10 mg. Apiksaban ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne (C_{max}) 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie produktu z posiłkiem nie wpływa na AUC ani C_{max} apiksabanu w dawce 10 mg. Apiksaban można przyjmować niezależnie od posiłków.

Apiksaban wykazuje farmakokinetykę liniową, z proporcjonalnym do dawki wzrostem ekspozycji przy dawkach doustnych do 10 mg. Przy dawkach ≥ 25 mg wchłanianie apiksabanu jest ograniczone jego rozpuszczalnością, a jego dostępność biologiczna jest zmniejszona. Parametry ekspozycji na apiksaban wykazują niewielką lub umiarkowaną zmienność, czego odzwierciedleniem jest współczynnik zmienności wewnątrzosobniczej wynoszący $\sim 20\%$ i współczynnik zmienności międzypersonicznej wynoszący $\sim 30\%$.

Po doustnym podaniu 10 mg apiksabanu w postaci zawiesiny dwóch rozkruszonych tabletek o mocy 5 mg w 30 mL wody, ekspozycja na produkt była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej po doustnym podaniu dwóch całych tabletek o mocy 5 mg. Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci dwóch rozkruszonych tabletek o mocy 5 mg wymieszanych z 30 g musu jabłkowego wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 21% i 16% mniejsze niż po podaniu dwóch całych tabletek o mocy 5 mg. Uważa się, że takie zmniejszenie ekspozycji nie jest istotne klinicznie.

Po podaniu przez zgłębnik nosowo-żołądkowy zawiesiny sporządzonej poprzez wymieszanie rozkruszonej tabletki apiksabanu 5 mg z 60 mL 5% wodnego roztworu glukozy ekspozycja na produkt była podobna do ekspozycji obserwowanej w innych badaniach klinicznych z udziałem osób zdrowych, którym podawano tabletkę 5 mg apiksabanu w pojedynczej dawce doustnej.

Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny do dawki profil farmakokinetyczny apiksabanu wyniki dotyczące biodostępności uzyskane w przeprowadzonych badaniach można odnieść do mniejszych dawek apiksabanu.

Dzieci i młodzież

Apiksaban jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) po około 2 godzinach od podania pojedynczej dawki.

Dystrybucja

U dorosłych apiksaban wiąże się z białkami osocza w około 87%. Objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi około 21 litrów.

Metabolizm i eliminacja

Apiksaban ma liczne drogi eliminacji. U dorosłych około 25% podanej dawki apiksabanu wydala się w postaci metabolitów, w większości z kałem. Nerkowe wydalanie apiksabanu u dorosłych odpowiada za około 27% jego całkowitego klirensu. W badaniach klinicznych i nieklinicznych obserwowano dodatkowo wydalanie produktu odpowiednio z żółcią i bezpośrednio wydalanie drogą jelitową.

Całkowity klirens apiksabanu u dorosłych wynosi około 3,3 L/h, a okres półtrwania około 12 godzin.

U dzieci i młodzieży całkowity pozorny klirens apiksabanu wynosi około 3,0 L/h.

Głównymi szlakami metabolizmu są O-demetylacja i hydroksylacja pierścienia 3-oksopiperydynowego. Apiksaban jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5, w mniejszym stopniu przez CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. W ludzkim osoczu główną substancją czynną jest niezmieniony apiksaban, nie stwierdzono żadnych czynnych metabolitów produktu we krwi. Apiksaban jest substratem dla białek transportowych, P-gp i białka oporności na raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*).

Dla populacji dzieci i młodzieży brak jest danych dotyczących wiązania się apiksabanu z białkami osocza.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65. lat) stwierdzano większe stężenia apiksabanu w osoczu niż u pacjentów młodszych. Średnie wartości AUC były o około 32% większe, natomiast wartości C_{max} nie wykazywały różnic.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na maksymalne stężenie apiksabanu. Stwierdzano zwiększenie ekspozycji na apiksaban, skorelowane z pogorszeniem czynności nerek, ocenianej na podstawie mierzonego klirensu kreatyniny. U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 51-80 mL/minutę), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-50 mL/minutę) i ciężkimi (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) zaburzeniami czynności nerek stężenia apiksabanu w osoczu zwiększały się odpowiednio o 16%, 29% i 44% w porównaniu z osobami z prawidłowym klirens kreatyniny. Zaburzenia czynności nerek nie miały jednoznacznego wpływu na zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a jego działaniem hamującym aktywność czynnika Xa.

Gdy u osób ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) pojedynczą dawkę 5 mg apiksabanu podawano bezpośrednio po hemodializie, wartość AUC apiksabanu zwiększyła się o 36% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Hemodializa rozpoczęta 2 godziny po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%, co odpowiada klirensowi dializacyjnemu apiksabanu na poziomie 18 mL/minutę. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym postępowaniem w przedawkowaniu apiksabanu.

U dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat ciężkie zaburzenia czynności nerek definiowane są jako szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) mniejszy niż 30 mL/minutę/1,73 m² powierzchni ciała (BSA, ang. *body surface area*). W badaniu CV185325, u pacjentów w wieku poniżej 2 lat progi definiujące ciężkie zaburzenia czynności nerek, pogrupowane według płci i wieku poporodowego, zestawiono w tabeli 15 poniżej; każdy próg odpowiada eGFR < 30 mL/minutę/1,73 m² pc. u pacjentów w wieku ≥ 2 lat.

Tabela 15: Progi kwalifikowalności eGFR w badaniu CV185325

Wiek poporodowy (płeć)	Zakres odniesienia GFR (mL/minutę/1,73 m ² pc.)	Próg kwalifikowalności w odniesieniu do eGFR*
1 tydzień (męska i żeńska)	41 ± 15	≥ 8
2-8 tygodni (męska i żeńska)	66 ± 25	≥ 12
> 8 tygodni do < 2 lat (męska i żeńska)	96 ± 22	≥ 22
2-12 lat (męska i żeńska)	133 ± 27	≥ 30
13-17 lat (męska)	140 ± 30	≥ 30
13-17 lat (żeńska)	126 ± 22	≥ 30

* Próg kwalifikujący do udziału w badaniu CV185325, w którym szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) obliczono na podstawie zaktualizowanego równania Schwartza przyłóżkowego (Schwartz, GJ i wsp., CJASN 2009). Ten próg zgodny z protokołem odpowiadał eGFR, poniżej którego uznawano, że u potencjalnego pacjenta występuje „niewystarczająca czynność nerek”, co było kryterium wykluczającym z udziału w badaniu CV185325. Każdy próg został

zdefiniowany jako $eGFR < 30\%$ 1 odchylenia standardowego (SD) poniżej zakresu referencyjnego GFR dla wieku i płci. Wartości progowe dla pacjentów w wieku < 2 lat odpowiadają $eGFR < 30$ mL/minutę/1,73 m² pc., co stanowi konwencjonalną definicję ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów w wieku > 2 lat.

Dzieci i młodzież, u których współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosił ≤ 55 mL/minutę/1,73 m² pc., nie wzięli udziału w badaniu CV185325, chociaż kwalifikowali się do niego pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \geq 30$ do < 60 mL/minutę/1,73 m² pc.). Na podstawie danych uzyskanych u osób dorosłych i ograniczonych danych uzyskanych u wszystkich dzieci i młodzieży leczonych apiksabanem, nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu porównującym 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, będących w klasie A wg Childa-Pugha – z wynikiem 5 punktów ($n=6$) lub 6 punktów ($n=2$), i 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, będących w klasie B według skali Childa-Pugha – z wynikiem 7 punktów ($n=6$) lub 8 punktów ($n=2$), z 16 zdrowymi osobami stanowiącymi grupę kontrolną nie stwierdzono zmian farmakokinetyki ani farmakodynamiki apiksabanu po pojedynczej dawce apiksabanu 5 mg u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Zmiany hamujące aktywność czynnika Xa i INR u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne do zmian obserwowanych u osób zdrowych.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Płeć

Ekspozycja na apiksaban była o około 18% większa u kobiet niż u mężczyzn.

Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z płcią u dzieci i młodzieży.

Pochodzenie etniczne i rasa

Wyniki badań I fazy wskazują na brak widocznych różnic w farmakokinetyce apiksabanu między osobami rasy białej/kaukaskiej, azjatyckiej i osobami rasy czarnej/Afroamerykanami. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów, którzy otrzymywali apiksaban były zasadniczo zgodne z wynikami badań I fazy.

Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z pochodzeniem etnicznym i rasą u dzieci i młodzieży.

Masa ciała

W porównaniu z ekspozycją na apiksaban u osób ważących od 65 do 85 kg, masa ciała > 120 kg wiązała się ze zmniejszeniem ekspozycji na produkt o około 30%, zaś masa ciała < 50 kg wiązała się ze zwiększeniem ekspozycji na produkt o około 30%.

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała.

Zależność farmakokinetyka-farmakodynamika

U dorosłych zależność farmakokinetyka-farmakodynamika (PK/PD) między stężeniem apiksabanu w osoczu a kilkoma farmakodynamicznymi punktami końcowymi (działanie hamujące aktywność czynnika Xa, INR, PT, APTT) oceniano po podawaniu szerokiego zakresu dawek (0,5-50 mg). Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa najlepiej opisuje model liniowy. Zależność PK/PD obserwowana u pacjentów była podobna do tej opisywanej u osób zdrowych.

Podobnie oceny zależności PK/PD apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują na zależność liniową między stężeniem apiksabanu a AXA. Pokrywa się to z wcześniej udokumentowaną zależnością u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na płodność i rozwój zarodkowo-płodowy oraz toksyczności u potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym główne obserwowane efekty dotyczyły farmakodynamicznego działania apiksabanu na parametry krzepnięcia krwi. W badaniach toksyczności obserwowano jedynie niewielkie lub nie obserwowano żadnego zwiększenia skłonności do krwawień. Ponieważ jednak wynik ten może zależeć od mniejszej wrażliwości gatunków badanych w badaniach nieklinicznych, należy zachować ostrożność ekstrapolując go na ludzi.

U samicy szczura stwierdzono wysoki stosunek stężenia apiksabanu w mleku do stężenia w osoczu (C_{max} około 8, AUC około 30), prawdopodobnie dzięki aktywnemu transportowi do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza typ 2910 (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVdC w tekturowych pudełkach.

Wielkości opakowań: 10, 14, 15, 20, 28, 56, 60, 100, 168 i 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28914

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 marca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.05.2025