

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apixil, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 5 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda 5 mg tabletką powlekana zawiera 100 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Różowe, owalne tabletki (9,9 mm x 5,3 mm x 4,5 mm), z wytłoczonym napisem „E124” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF)

Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Zmniejszenie dawki

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Leczenie ZŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP

Zalecana dawka apiksabanu do leczenia ostrej ZŻG i leczenia ZP wynosi 10 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi,

medycznymi wytycznymi, krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie).

Zalecana dawka apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innego leku przeciwzakrzepowego, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę, jak wskazano w tabeli 1 poniżej (patrz również punkt 5.1).

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

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

Należy indywidualnie dostosować okres całego leczenia po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pomiętą 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

Zmianę leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt Apixil (i odwrotnie) można przeprowadzić przy kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać jednocześnie tych produktów leczniczych.

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt Apixil

U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na produkt Apixil należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu Apixil, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie < 2 .

Zmiana leczenia z produktu Apixil na VKA

W przypadku zmiany leczenia z produktu Apixil na VKA, produkt Apixil należy nadal podawać pacjentom przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania produktu Apixil i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu Apixil. Jednoczesne podawanie produktu Apixil i VKA należy kontynuować do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie ≥ 2 .

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niezastawkowe migotanie przedsionków - nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit „Zmniejszenie dawki” na początku punktu 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U 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 udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg, należy zmniejszyć dawkę według wytycznych podanych powyżej. Przy braku innych kryteriów wymagających zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała) nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) obowiązują następujące zalecenia (patrz punkty 4.4 i 5.2):

- w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością;
- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę.

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Apixil jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Apixil u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Produkt Apixil może być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh). Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych - aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> 2 \times$ GGN lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu Apixil w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Apixil należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

Masa ciała

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP - nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAF) - nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit „Zmniejszenie dawki” na początku punktu 4.2).

Płęć

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej (NVAF)

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

Pacjenci poddawani kardiowersji

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), którzy wymagają wykonania kardiowersji, można rozpocząć lub kontynuować leczenie apiksabanem.

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwzakrzepowych, przed wykonaniem kardiowersji należy rozważyć wykluczenie skrzepliny w lewym przedsionku z zastosowaniem jednej z metod obrazowania diagnostycznego [np. echokardiografii przezprzełykowej (TEE, ang. *transesophageal echocardiography*) lub tomografii komputerowej (TK)] zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania.

Pacjentom rozpoczynającym leczenie apiksabanem przed wykonaniem kardiowersji należy podawać 5 mg apiksabanu 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 zmniejszenia dawki, dawkowanie apiksabanu należy zmniejszyć do 2,5 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek) (patrz punkty „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej).

Jeśli kardiowersja stanie się konieczna, zanim możliwe będzie podanie 5 dawek apiksabanu, należy wówczas zastosować dawkę nasycającą 10 mg, a następnie lek podawać w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów spełniających kryteria zmniejszenia dawki (patrz punkty „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej) należy zastosować dawkę nasycającą 5 mg, a następnie lek podawać w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę nasycającą należy podać co najmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji (patrz punkt 5.1).

U wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji przed jej wykonaniem należy uzyskać potwierdzenie, że pacjent przyjmował apiksaban zgodnie z zaleceniami. Decyzje o rozpoczęciu leczenia apiksabanem i czasie jego trwania należy podejmować w oparciu o zawarte w wytycznych zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) i/lub poddani przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention, PCI*)

Doświadczenia dotyczące stosowania apiksabanu w dawce zalecanej dla pacjentów z NVAF w skojarzeniu z lekami przeciwplatekowymi u pacjentów z OZW i/lub poddanych PCI po osiągnięciu hemostazy są ograniczone (patrz punkty 4.4, 5.1).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Apixil należy przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wodą.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki Apixil i sporządzić zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze glukozy (G5W), lub w soku jabłkowym bądź wymieszać z musem jabłkowym i podać natychmiast doustnie (patrz punkt 5.2).

Ewentualnie tabletki Apixil można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub G5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo - żołądkowy (patrz punkt 5.2). Rozkruszone tabletki Apixil pozostają stabilne w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym przez maksymalnie 4 godziny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).

- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia. Może obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczko-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran eteksylan, itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2), sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawienia

Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących apiksaban ze względu na objawy krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności po zastosowaniu apiksabanu w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie apiksabanu (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny (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 (ang. prothrombin complex concentrate, PCC) 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, którzy otrzymują jednocześnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy.

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

U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym stosowanie pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej należy przeprowadzić szczegółową ocenę potencjalnych korzyści w kontekście możliwych zagrożeń przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i apiksabanu.

W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zwiększało ryzyko poważnego krwawienia podczas stosowania apiksabanu z

1,8% w skali roku do 3,4% w skali roku, jak też zwiększało ryzyko krwawienia podczas stosowania warfaryny z 2,7% do 4,6% w skali roku. W tym badaniu klinicznym jedynie ograniczona liczba pacjentów (2,1%) stosowała równocześnie podwójną terapię przeciwplatekową (patrz punkt 5.1).

Badanie kliniczne obejmowało pacjentów z migotaniem przedsionków oraz OZW i/lub poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary interventions*, PCI), u których planowany okres leczenia inhibitorem P2Y₁₂, w skojarzeniu z ASA albo bez jednoczesnego podawania ASA, oraz doustnym lekiem przeciwzakrzepowym [apiksabanem lub antagonistami witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*, VKA)] wynosił 6 miesięcy. Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie ASA u pacjentów leczonych apiksabanem zwiększa ryzyko dużego krwawienia zdefiniowanego według kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) lub krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże (ang. *clinically relevant non-major*, CRNM) z 16,4% do 33,1% w skali roku (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka po ostrym zespole wieńcowym bez migotania przedsionków, u których występowało wiele chorób współistniejących dotyczących serca oraz innych układów i którzy otrzymywali ASA lub skojarzenie ASA z kłopidogrelem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia spełniającego kryteria ISTH wśród pacjentów otrzymujących apiksaban (5,13% w skali roku) w porównaniu z placebo (2,04% w skali roku).

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 trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego

Doświadczenia ze stosowaniem produktów trombolitycznych w celu leczenia ostrego udaru niedokrwinnego u pacjentów otrzymujących apiksaban są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, z lub bez migotania przedsionków. Z tego względu nie zaleca się stosowania apiksabanu w tym stanie.

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

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak apiksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami 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 wysokim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości krwawienia istotnego klinicznie lub w których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne.

Apiksaban należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym niskim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji bądź będzie łatwe do opanowania.

Jeżeli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, wówczas należy zachować ostrożność i brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Stosowanie apiksabanu należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę (w odniesieniu do kardiowersji patrz punkt 4.2).

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

Tymczasowe przerwanie stosowania leku

Odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym także apiksabanu, z powodu aktywnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na podwyższone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania apiksabanu z dowolnego powodu, leczenie należy wznowić możliwie jak najszybciej.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe

Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych są narażeni na ryzyko wystąpienia krwaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego porażenia. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika nadtwardówkowego lub jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. Stałe cewniki nadtwardówkowe lub dokanałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki apiksabanu. Pourazowe lub wielokrotne nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe może także zwiększać takie ryzyko. Pacjentów należy często kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń neurologicznych (np. drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych niezbędne jest pilne postawienie rozpoznania i pilne leczenie. Przed zastosowaniem interwencji centralnej lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane z taką interwencją u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów, którzy mają otrzymywać leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce zakrzepów.

Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem apiksabanu u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym. Jeżeli istnieje taka potrzeba i w oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki produktu, między podaniem ostatniej dawki apiksabanu a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20–30 godzin (tj. 2 x okres półtrwania leku). Przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę produktu. Następną dawkę apiksabanu można podać nie wcześniej niż po upływie 5 godzin od usunięcia cewnika. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych przeciwkrzepliwych produktów leczniczych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności 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.

Pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych, apiksaban nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być narażeni na wysokie ryzyko zarówno żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia. Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów z chorobą nowotworową, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dorośli pacjenci

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu w osoczu są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

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 zwiększać się ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2). Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia.

Masa ciała

Mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Apiksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

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

Produkt Apixil należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych AlAT/AspAT $> 2 \times$ GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN, zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym apiksaban należy stosować ostrożnie w tej grupie 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)

Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie układowymi silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir).

Wymienione produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie (patrz punkt 4.5) lub więcej w obecności dodatkowych czynników, które zwiększają 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

Równoczesne 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 oraz zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 oraz P-gp w porównaniu do stosowania apiksabanu w monoterapii.

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

- apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP;
- nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ZZG i 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

Zgodnie z oczekiwaniami, w świetle mechanizmu działania apiksabanu, lek ten wpływa na wyniki badań krzepnięcia [np. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)]. Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były małe i wykazywały wysoką zmienność (patrz punkt 5.1).

Informacje o substancjach pomocniczych

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę), silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp, prowadziło do dwukrotnego zwiększenia średniego pola powierzchni pod krzywą (AUC) apiksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia średniego maksymalnego stężenia (C_{max}) apiksabanu.

Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych układowo silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem) (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne, które nie są uważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. amiodaron, klarytromycyna, diltiazem, flukonazol, naproksen, chinidyna, werapamil), mogą w pewnym stopniu zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu. Podczas jednoczesnego podawania apiksabanu z substancjami, które nie są silnymi inhibitorami CYP3A4 ani P-gp, nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu. Na przykład diltiazem (w dawce 360 mg raz na dobę), uznawany za umiarkowanego inhibitora CYP3A4 i słabego inhibitora P-gp, prowadził do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC i 1,3-krotnego zwiększenia C_{max} apiksabanu. Naproksen (pojedyncza dawka 500 mg), inhibitor P-gp niebędący inhibitorem CYP3A4, prowadził do 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i C_{max} apiksabanu. Klarytromycyna (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), inhibitor P-gp oraz silny inhibitor CYP3A4, prowadziła do 1,6-krotnego i 1,3-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i C_{max} apiksabanu.

Induktory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4 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 dziurawcem) może także prowadzić do zmniejszenia stężenia apiksabanu w osoczu. Nie ma potrzeby dostosowania dawki apiksabanu w trakcie stosowania takich produktów leczniczych, jednakże w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym. U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym apiksaban nie jest zalecany w leczeniu ZZG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

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

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane, z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego albo gdy UFH jest podawana podczas 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 addytywny wpływ na zahamowanie czynności czynnika krzepnięcia Xa.

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

Apiksaban podawany jednocześnie z kłopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub ze skojarzeniem kłopidogrelu 75 mg i ASA 162 mg raz na dobę, lub z prasugrelem (60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) w badaniach fazy I, nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia lub dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wyników badań krzepnięcia (PT, INR i APTT) było spójne z działaniem apiksabanu stosowanego w monoterapii.

Naproksen (w dawce 500 mg), inhibitor P-gp, prowadził do odpowiednio 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu. Obserwowano odpowiednie wydłużenie wyników badań krzepnięcia dla apiksabanu. Nie obserwowano żadnych zmian wpływu naproksenu na agregację płytek krwi wywołaną przez kwas arachidonowy ani klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu apiksabanu i naproksenu.

Pomimo tych obserwacji, u niektórych osób po podawaniu produktów przeciwplatekowych jednocześnie z

apiksabanem, można zaobserwować bardziej wyraźną odpowiedź farmakodynamiczną. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z lekami SSRI lub SNRI, NLPZ, ASA i/lub inhibitorami P2Y12, gdyż te produkty lecznicze zwykle zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (na przykład antagonistami receptora GPIIb/IIIa, dipirydamolem, dekstranem lub sulfinpirazonem) albo lekami trombolitycznymi jest ograniczone. Ponieważ te produkty lecznicze zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania 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 stwierdzono żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych, gdy jednocześnie podawano apiksaban z atenololem lub famotydyną. Jednoczesne podawanie apiksabanu w dawce 10 mg z atenololem w dawce 100 mg nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu. Po jednoczesnym podaniu tych dwóch produktów leczniczych, średnie AUC i $C_{\max}$ apiksabanu były o 15% i 18% niższe, niż po podaniu samego apiksabanu. Jednoczesne podanie 10 mg apiksabanu z 40 mg famotydyny nie wywierało wpływu na AUC i $C_{\max}$ apiksabanu.

Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* apiksaban, stosowany w stężeniach znacznie większych od maksymalnego stwierdzanego u pacjentów stężenia w osoczu, nie wywierał 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. Z tego powodu nie należy oczekiwać wpływu apiksabanu na klirens metaboliczny jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez te enzymy. Apiksaban nie jest istotnym inhibitorem P-gp.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych osobników, jak opisano poniżej, apiksaban nie wywierał istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, naproksenu ani atenololu.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie apiksabanu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny (w dawce 0,25 mg raz na dobę), substratu P-gp, nie wpływało na AUC ani $C_{\max}$ digoksyny. W związku z tym apiksaban nie hamuje transportu substratu, w którym pośredniczy P-gp.

Naproksen

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i naproksenu (500 mg), powszechnie stosowanego NLPZ, nie wywierało żadnego wpływu na AUC ani $C_{\max}$ naproksenu.

Atenolol

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i atenololu (100 mg), powszechnie stosowanego leku beta-adrenolitycznego, nie wpływało na farmakokinetykę atenololu.

Węgiel aktywowany

Podanie węgla aktywowanego 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 wskazały 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 pochodzące z badań na zwierzętach wskazują 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/wstrzymać leczenie apiksabanem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach, którym podawano apiksaban, nie wykazały wpływu produktu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Apixil nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

U dorosłych bezpieczeństwo apiksabanu zostało sprawdzone w 7 badaniach klinicznych fazy III u ponad 21 000 pacjentów: u ponad 5000 pacjentów w badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ oraz u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF), a także u ponad 4000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji trwającej odpowiednio 20 dni, 1,7 roku i 221 dni (patrz punkt 5.1).

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil działań niepożądanych wraz z częstością występowania według wskazania przedstawiono w Tabeli 2).

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania poważnych krwawień wewnętrzzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

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

Tabela działań niepożądanych

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane pogrupowane według działów klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania 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 (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 < 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 2, pochodzą z badania CV185325, w którym pacjenci otrzymywali apiksaban w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Tabela 2: Tabela zestawienia działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym 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 mniej niż 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
Krwiotłucie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie w obrębie układu oddechowego	Rzadko	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
Nudności	Często	Często	Często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	Często	Częstość nieznana
Krwawienie z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie z jamy ustnej	Niezbyt często	Często	Częstość nieznana
Krwawe stolce	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Często	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	Rzadko	Częstość	Częstość nieznana

		nieznana	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych 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	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>			
Krwiomocz	Często	Często	Często
Nefropatia związana z antykoagulantami	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie 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>			
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 z miejsca 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 śródczaszkowych lub wewnątrzrdzeniowych (na przykład udar krwotoczny mózgu, krwotok do skorupy mózgowia, krwotok do mózdzku, krwawienie dokomorowe lub krwotok podtwardówkowy).

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

krwawienie miesięczne, krwawienie międzymiesiączkowe i krwotok z pochwy.

Zastosowaniu apiksabanu może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub 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 2).

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 częstością 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 zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej, przetoczenia świeżo mrożonego osocza lub podawania leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa (patrz punkt 4.4).

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

U zdrowych osób podanie węgla aktywowanego 2 i 6 godzin po spożyciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszało średnią wartość AUC apiksabanu o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na wartość C_{max} . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny oraz 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywowany odpowiednio 2 i 6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Zatem podanie węgla aktywowanego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End-Stage Renal Disease*, ESRD) hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

W sytuacjach, gdy niezbędne jest odwrócenie efektu przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa patrz punkt 4.4). Można także rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych apiksabanu ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Jednakże nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano apiksaban. Obecnie nie ma doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę zmodyfikować 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 dostępności lokalnej, w przypadku poważnego krwawienia należy rozważyć konsultację eksperta w dziedzinie krzepnięcia krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor czynnika Xa, kod ATC: B01AF02

Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym 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 działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żyłnej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Działanie farmakodynamiczne

Działania farmakodynamiczne apiksabanu są pochodną mechanizmu działania produktu (hamowania czynnika Xa). W wyniku zahamowania czynnika Xa apiksaban prowadzi do wydłużenia wyników badań krzepnięcia, takich jak czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Stwierdzane zmiany wyników tych badań krzepnięcia dla oczekiwanej dawki terapeutycznej są małe i wykazują dużą zmienność. Nie zaleca się posługiwania tymi badaniami dla oceny działania farmakodynamicznego apiksabanu. W teście generacji trombiny apiksaban zmniejszał endogenny potencjał trombiny będący miarą wytwarzania

trombiny w osoczu ludzkim.

Apiksaban wykazuje także działanie hamujące aktywność czynnika Xa, na co wskazuje spadek aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielu komercyjnych zestawach hamowania aktywności czynnika Xa, jednakże wyniki różnią się w zależności od zestawu. Dane z badań klinicznych są dostępne tylko dla testu chromogennego heparyny Rotachrom®. Działanie hamujące aktywność czynnika Xa wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, osiągając maksymalną wartość w momencie wystąpienia maksymalnego stężenia apiksabanu w osoczu krwi. Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa jest w przybliżeniu liniowa w szerokim zakresie dawek apiksabanu.

Tabela 3 poniżej przedstawia przewidywaną ekspozycję na lek i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym dla każdego wskazania. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków przyjmujących apiksaban w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej, wyniki wskazują na mniejszą niż 1,7-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym. U pacjentów przyjmujących apiksaban w leczeniu ZZG i ZP lub w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP, wyniki wskazują na mniejszą niż 2,2-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym.

Tabela 3: Przewidywana ekspozycja na apiksaban i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym

	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./95. percentyl]			
<i>Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej: NVAF</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 dawka została dostosowana na podstawie 2 z 3 kryteriów zmniejszenia dawki w badaniu ARISTOTLE.

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagła operacja.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF)

Łącznie 23 799 pacjentów przydzielono losowo do grup leczenia w ramach programu badań klinicznych (ARISTOTLE: porównanie apiksabanu z warfaryną, AVERROES: porównanie apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym), w tym 11 927 pacjentów do grup otrzymujących apiksaban. Celem tego programu badań było wykazanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z jednym lub więcej dodatkowych czynników ryzyka, takich jak:

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

Badanie ARISTOTLE

W badaniu ARISTOTLE zrandomizowano łącznie 18 201 pacjentów do grupy podwójnie zaślepionego leczenia apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (bądź 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów [4,7%], patrz punkt 4.2) lub warfaryną (docelowy zakres INR: 2,0-3,0); pacjenci otrzymywali badaną substancję czynną średnio przez 20 miesięcy. Średni wiek pacjentów wynosił 69,1 lat, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,1, a u 18,9% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz Tabela 4) w porównaniu z warfaryną.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N=9120 n (%/rok)	Warfaryna N=9081 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)	

Wśród pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia warfaryną mediana wartości procentowej czasu w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2–3) wynosiła 66%.

W grupie apiksabanu zaobserwowano redukcję częstości występowania udarów 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, jakimi były poważne krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny, przetestowano z zastosowaniem określonej z góry hierarchicznej strategii testowania w celu kontrolowania ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu.

Wykazano również statystycznie istotną przewagę w obu kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, którymi były poważne krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 5).

W przypadku częstszego monitorowania INR zaobserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze.

Tabela 5: Drugorzędowe punkty końcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9088 n (%/rok)	Warfaryna N = 9052 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia związane z krwawieniem				
Poważne*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Śmiertelne	10 (0,06)	37 (0,24)		

Wewnątrz- czaszkowe	52 (0,33)	122 (0,80)		
Poważne + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Wszystkie	2356 (18,1)	3060 (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)	

* Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

† Klinicznie istotne inne niż duże krwawienie (ang. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM).

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu ARISTOTLE wynosił 1,8% w grupie apiksabanu oraz 2,6% w grupie warfaryny.

Wyniki oceny skuteczności w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z podstawowymi wynikami dotyczącymi skuteczności uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbyticy) wynosiła 0,76% w skali roku po zastosowaniu apiksabanu oraz 0,86% w skali roku po zastosowaniu warfaryny.

Wyniki dotyczące występowania poważnych krwawień w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z wynikami uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Badanie AVERROES

W badaniu AVERROES uczestniczyło łącznie 5598 pacjentów uznanych za nieodpowiednich kandydatów do zastosowania VKA przez badaczy; pacjentom tym przydzielono losowo leczenie z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę (lub 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów [6,4%], patrz punkt 4.2) lub leczenie z zastosowaniem 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 roku, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,0, a u 13,6% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

Typowe przyczyny niezakwalifikowania do terapii VKA w badaniu AVERROES obejmowały brak możliwości lub niskie prawdopodobieństwo wykonywania oznaczeń wskaźnika INR w wymaganych odstępach czasu (42,6%), odmowę przyjmowania preparatów VKA ze strony pacjenta (37,4%), wynik CHADS₂ = 1 i niezalecenie VKA przez lekarza (21,3%), ryzyko niestosowania się przez pacjenta do instrukcji przyjmowania produktu leczniczego VKA (15,0%) oraz istniejące lub przewidywane trudności w kontaktowaniu się z pacjentem w przypadku konieczności pilnej zmiany dawki (11,7%).

Badanie AVERROES przerwano przedterminowo w wyniku zalecenia niezależnej Komisji Monitorowania Danych, ze względu na uzyskanie wyraźnych dowodów na redukcję częstości występowania udarów 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 (ASA).

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu, niedokrwinnemu lub nieokreślonymu) lub zatorowości systemowej (patrz Tabela 6) w porównaniu z ASA.

Tabela 6: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2807 n (%/rok)	ASA N = 2791 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				
niedokrwienno 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

* Oszacowane z zastosowaniem strategii testów sekwencyjnych w celu kontroli ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu.

† Drugorzędowy punkt końcowy.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą apiksabanu i grupą ASA (patrz Tabela 7).

Tabela 7: 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
Poważne*	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)		
Poważne + 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

* Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

† Klinicznie istotne inne niż duże krwawienie (ang. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM).

Pacjenci z NVAF oraz OZW i/lub poddani PCI

Przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne AUGUSTUS z układem czynnikowym 2 na 2, z udziałem 4614 pacjentów z NVAF, u których wystąpił OZW (43%) i/lub u których przeprowadzono PCI (56%). Wszystkich pacjentów poddano leczeniu podstawowemu z zastosowaniem inhibitora P2Y12 (klopidogrelu: 90,3%) przepisano zgodnie z lokalnymi zasadami postępowania medycznego.

Po upływie nie więcej niż 14 dni od wystąpienia OZW i/lub przeprowadzenia PCI pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę (2,5 mg dwa razy na dobę, jeśli spełnione były co najmniej dwa kryteria dotyczące zmniejszenia dawki; 4,2% pacjentów otrzymywało zmniejszoną dawkę) lub VKA albo do grupy otrzymującej ASA (81 mg raz na dobę) lub placebo. Średni wiek pacjentów

wynosił 69,9 lat; u 94% zrandomizowanych pacjentów uzyskano wynik > 2 w skali CHA₂DS₂-VASc, a u 47% pacjentów uzyskano wynik > 3 w skali HAS-BLED.

U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej VKA odsetek czasu, w którym wskaźnik INR utrzymywał się w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2–3), wynosił 56%, odsetek czasu, w którym wskaźnik INR znajdował się poniżej TTR, wynosił 32%, natomiast odsetek czasu, w którym wskaźnik INR znajdował się powyżej TTR, wynosił 12%.

Głównym celem badania AUGUSTUS była ocena bezpieczeństwa, a pierwszorzędnym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo było duże krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże. W analizie porównującej grupę otrzymującą apiksaban z grupą otrzymującą VKA pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo - duże krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże - w 6 miesiącu wystąpił u 241 (10,5%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 332 (14,7%) w grupie otrzymującej VKA (HR = 0,69, 95% CI: 0,58, 0,82; dwustronna wartość $p < 0,0001$ dla hipotezy nie niższości i wartość $p < 0,0001$ dla hipotezy wyższości w stosunku do leku porównawczego).

W grupie pacjentów otrzymujących VKA dodatkowe analizy podgrup według TTR wykazały, że najwyższy odsetek krwawień był związany z najniższym kwartylem TTR. Odsetek krwawień był podobny w grupie otrzymującej apiksaban i grupie z najwyższym kwartylem TTR.

W analizie porównującej grupę otrzymującą ASA z grupą otrzymującą placebo pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo - poważne krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże - w 6 miesiącu wystąpił 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; dwustronna wartość $p < 0,0001$).

W szczególności, u pacjentów leczonych apiksabanem duże krwawienia lub krwawienia istotne klinicznie inne niż duże wystąpiły u 157 (13,7%) pacjentów w grupie leczonej ASA i u 84 (7,4%) w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów leczonych VKA duże krwawienia lub krwawienia istotne klinicznie inne niż duże wystąpiły u 208 (18,5%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 122 (10,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Inne wyniki leczenia oceniano jako drugorzędowy cel badania przy zastosowaniu złożonych punktów końcowych. W analizie porównującej grupę leczoną apiksabanem z grupą leczoną VKA złożony punkt końcowy, czyli zgon lub ponowna hospitalizacja, wystąpił u 541 (23,5%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 632 (27,4%) pacjentów w grupie otrzymującej VKA. Złożony punkt końcowy, czyli zgon lub epizod niedokrwienno (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica w stencie lub pilna rewaskularyzacja), wystąpił u 170 (7,4%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 182 (7,9%) pacjentów w grupie otrzymującej VKA. W analizie porównującej grupę otrzymującą ASA z grupą otrzymującą placebo złożony punkt końcowy, czyli zgon lub ponowna hospitalizacja, wystąpił u 604 (26,2%) pacjentów w grupie leczonej ASA i u 569 (24,7%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Złożony punkt końcowy, czyli zgon lub epizod niedokrwienno (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica w stencie lub pilna rewaskularyzacja), 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 1500 pacjentów zakwalifikowanych do kardiowersji z powodu NVAf, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwzakrzepowych lub otrzymali je w czasie krótszym niż 48 godzin. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej apiksaban lub grupy otrzymującej heparynę i/lub VKA w ramach profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych. Po otrzymaniu co najmniej 5 dawek apiksabanu w wysokości 5 mg dwa razy na dobę [lub u wybranych pacjentów, w wysokości 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2)] pacjenci zostali poddani kardiowersji elektrycznej i/lub farmakologicznej. U pacjentów wymagających wcześniejszej kardiowersji zabieg ten wykonano nie wcześniej niż 2 godziny po podaniu dawki nasycającej 10 mg [lub u wybranych pacjentów, dawki nasycającej 5 mg (patrz punkt 4.2)]. W grupie otrzymującej apiksaban 342 pacjentów otrzymało dawkę nasycającą (z czego 331 pacjentów otrzymało dawkę 10 mg, a 11 pacjentów dawkę 5 mg).

W grupie otrzymującej apiksaban ($n = 753$) u żadnego z pacjentów (0%) nie wystąpił udar mózgu, natomiast w

grupie otrzymującej heparynę i/lub VKA (n = 747; RR 0,00; 95% CI 0,00; 0,64) udar mózgu wystąpił u 6 pacjentów (0,80%). Zgon z dowolnej przyczyny odnotowano w przypadku 2 pacjentów (0,27%) w grupie otrzymującej apiksaban i w przypadku 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 badaniu tym, które miało charakter eksploracyjny, wykazano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo profilaktycznego stosowania apiksabanu oraz heparyny i/lub VKA przed kardiowersją.

Leczenie ŻŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP

Program badań klinicznych (AMPLIFY: porównanie apiksabanu z enoksaparyną/warfaryną, AMPLIFY-EXT: porównanie apiksabanu z placebo) zaprojektowano, aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w leczeniu ŻŻG i (lub) ZP (AMPLIFY), a także w przedłużonej terapii w zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i (lub) ZP po 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego ŻŻG i (lub) ZP (AMPLIFY-EXT). Oba badania były randomizowanymi, prowadzonymi w grupach równoległych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, międzynarodowymi badaniami z udziałem pacjentów z objawową proksymalną ŻŻG lub objawową ZP. Wszystkie kluczowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności były weryfikowane przez niezależną komisję objętą ślepą próbą.

Badanie AMPLIFY

W badaniu AMPLIFY łącznie 5 395 pacjentów zrandomizowano do grupy leczenia apiksabanem w dawce 10 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie apiksabanem w dawce 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez 6 miesięcy, bądź do grupy enoksaparyny podawanej w dawce 1 mg/kg, podskórnie, dwa razy na dobę przez co najmniej 5 dni (aż do czasu uzyskania wartości wskaźnika INR $\geq$ 2) i warfaryny podawanej doustnie przez 6 miesięcy (docelowy zakres INR: 2,0- 3,0).

Średni wiek pacjentów wynosił 56,9 roku, a u 89,8% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ. W przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy warfaryny średni procent czasu w przedziale terapeutycznym (INR 2,0-3,0) wynosił 60,9. Dla apiksabanu wykazano redukcję częstości występowania nawrotowej objawowej ŻChZZ lub zgonów związanych z ŻChZZ dla różnych poziomów TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartylu przedziału TTR w danym ośrodku ryzyko względne dla apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną wynosiło 0,79 (95% CI: 0,39; 1,61).

W badaniu tym wykazano, że apiksaban jest co najmniej równoważny enoksaparynie/warfarynie pod względem złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była zweryfikowana nawrotowa, objawowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon związany z ŻChZZ (patrz Tabela 8).

Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2609 n (%)	Enoksaparyna/ Warfaryna 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 poważne krwawienie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)
--	----------	-----------	-------------------

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania było poważne krwawienie. W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną pod względem pierwszorzędownego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania [ryzyko względne 0,31; 95% przedział ufności (0,17; 0,55), wartość $p < 0,0001$] (patrz Tabela 9).

Tabela 9: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2676 n (%)	Enoksaparyna/ Warfaryna N=2689 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
Poważne	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Poważne + 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)

Częstość występowania zweryfikowanego poważnego krwawienia oraz krwawienia CRNM w dowolnej lokalizacji anatomicznej była ogólnie mniejsza w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/warfaryny. Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH poważne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 6 (0,2%) pacjentów leczonych apiksabanem oraz u 17 (0,6%) pacjentów leczonych enoksaparyną/warfaryną.

Badanie AMPLIFY-EXT

W badaniu AMPLIFY-EXT łącznie 2 482 pacjentów zrandomizowano do grup leczonych apiksabanem 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę, apiksabanem 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę lub placebo przez 12 miesięcy po zakończeniu 6 lub 12 miesięcy wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego. Wśród nich 836 pacjentów (33,7%) uczestniczyło w badaniu AMPLIFY przed włączeniem do badania AMPLIFY-EXT. Średni wiek wynosił 56,7 roku, a u 91,7% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ.

W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę obu dawek apiksabanu w porównaniu z placebo pod względem pierwszorzędownego punktu końcowego, którym była nawrotowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiksaban 2,5 mg w porównani u z placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównani u 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) [‡]

ZŻG*	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)
ZŻG niezakończona zgonem [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
ZP niezakończony zgonem [†]	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 z więcej niż jednym zdarzeniem będącym elementem złożonego punktu końcowego zgłaszano tylko pierwsze zdarzenie (np. jeżeli u pacjenta wystąpiła zarówno ZŻG, a następnie ZP, zgłaszano tylko ZŻG).

[†] U poszczególnych pacjentów mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie i mogą oni występować w obu klasyfikacjach.

Skuteczność apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ŻChZZ utrzymywała się we wszystkich podgrupach, w tym wyróżnionych na podstawie wieku, płci, BMI oraz czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było poważne krwawienie w okresie leczenia. W badaniu tym częstość występowania poważnego krwawienia w obu grupach dawek apiksabanu nie różniła się w sposób statystycznie istotny od grupy placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania krwawienia poważnego + CRNM, niewielkiego krwawienia, a także wszystkich krwawień pomiędzy grupami leczonymi apiksabanem 2,5 mg dwa razy na dobę i otrzymującymi placebo (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu placebo
		n (%)			
Poważne	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Poważne + 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 zgodnie z kryteriami ISTH poważne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 1 (0,1%) pacjenta leczonego apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, nie wystąpiło u żadnego

z

pacjentów leczonych dawką 2,5 mg dwa razy na dobę i wystąpiło u 1 (0,1%) z pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Brak zarejestrowanego wskazania do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

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

W badaniu PREVAPIX-ALL łącznie 512 pacjentów w wieku od ≥ 1 roku do < 18 lat z nowo rozpoznaną ALL lub LL, poddawanych leczeniu indukującemu z zastosowaniem chemioterapii w postaci asparaginazy podawanej poprzez założony na stałe centralny dostęp żylny, zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej, w warunkach otwartej próby, apiksaban lub do grupy leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania (bez stosowania leków przeciwzakrzepowych o działaniu ogólnoustrojowym). Apiksaban podawano w stałych dawkach, zgodnie ze schematem dostosowanym do masy ciała i opracowanym w taki sposób, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do obserwowanej u dorosłych pacjentów otrzymujących dawkę 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 12). Apiksaban podawany był w postaci tabletek 2,5 mg, tabletek 0,5 mg lub roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/ml. Mediana czasu ekspozycji w grupie otrzymującej apiksaban wyniosła 25 dni.

Tabela 12: 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

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było połączenie stwierdzonej objawowej i bezobjawowej, niezakończonych zgonem zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zakrzepicy zatok żylnych mózgu i zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Wystąpienie pierwszorzędownego punktu końcowego dotyczącego skuteczności stwierdzono u 31 (12,1%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 45 (17,6%) pacjentów w grupie leczonej standardowo. Zmniejszenie ryzyka względnego nie osiągnęło istotności.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa określano według kryteriów ISTH. Pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, duże krwawienie, wystąpił u 0,8% pacjentów w każdej grupie leczenia. Do krwawienia istotnego klinicznie, innego niż duże (CRNM) doszło u 11 pacjentów (4,3%) w grupie leczonej apiksabanem i u 3 pacjentów (1,2%) w grupie leczonej standardowo. Najczęstszym krwawieniem CRNM, które przyczyniło się do różnicy w leczeniu, było krwawienie z nosa o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Niewielkie krwawienia wystąpiły u 37 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem (14,5%) i u 20 pacjentów (7,8%) w grupie leczonej standardowo.

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

SAXOPHONE było wieloośrodkowym badaniem porównawczym prowadzonym metodą otwartej próby, z randomizacją w stosunku 2:1, z udziałem pacjentów w wieku od 28 dni do < 18 lat z wrodzoną lub nabytą chorobą serca, którzy wymagali leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjenci albo otrzymywali apiksaban, albo byli leczeni standardowo – w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej – antagonistą witaminy K lub heparyną drobnocząsteczkową. Apiksaban podawano w stałych dawkach, zgodnie ze schematem dostosowanym do masy ciała i opracowanym w taki sposób, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do obserwowanej u dorosłych pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 13). Apiksaban podawany był w postaci tabletek 5 mg, tabletek 0,5 mg lub roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/ml. Średni czas ekspozycji w grupie

otrzymującej apiksaban wyniósł 331 dni.

Tabela 13: 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 łącznie duże krwawienie i krwawienie CRNM, oba określane według kryteriów ISTH, wystąpił u 1 (0,8%) ze 126 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem oraz u 3 (4,8%) z 62 pacjentów w grupie leczonej standardowo. Częstość występowania drugorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, obejmujących duże krwawienie, krwawienie CRNM oraz wszystkie przypadki krwawienia, była podobna w obu grupach leczenia. Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, którym było przerwanie stosowania produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego, nietolerancji lub krwawienia, zgłoszono u 7 (5,6%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem oraz 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 było zgonu.

Badanie to opracowano prospektywnie pod kątem opisowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ze względu na spodziewaną niską częstość TE i krwawień w tej populacji. Ze względu na obserwowaną niewielką częstość TE w tym badaniu nie można było dokonać jednoznacznej oceny ryzyka i korzyści.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego apiksaban dotyczących leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przeprowadzonych w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży (informacje dotyczące zastosowania produktu u dzieci i młodzieży – patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna dostępność biologiczna apiksabanu wynosi około 50% dla dawek do 10 mg. Apiksaban ulega szybkiemu wchłanianiu, przy maksymalnym stężeniu produktu (C_{max}) stwierdzanym 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie produktu w trakcie posiłku nie wpływa na AUC ani C_{max} apiksabanu dla dawki 10 mg. Apiksaban można przyjmować niezależnie od posiłków.

Apiksaban wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na lek rośnie proporcjonalnie do wzrostu dawki w zakresie do 10 mg. Przy dawkach ≥ 25 mg apiksaban wykazuje wchłanianie ograniczane przez rozpuszczanie produktu i obniżoną dostępność biologiczną. Parametry ekspozycji na apiksaban wykazują niewielką lub umiarkowaną zmienność, co prowadzi do zmienności międzyosobniczej i wewnątrzosobniczej wynoszącej odpowiednio $\sim 20\%$ CV (współczynnik zmienności) i $\sim 30\%$ CV.

Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg w sporządzonej z 30 ml wody zawiesinie, ekspozycja była porównywalna do ekspozycji po podaniu doustnym 2 całych tabletek 5 mg. Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg z 30 g musu jabłkowego wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 21% i 16% mniejsze niż po podaniu 2 całych tabletek 5 mg. Zmniejszenie ekspozycji nie jest uważane za klinicznie istotne.

Po podaniu rozkruszonej tabletki apiksabanu 5 mg w sporządzonej z 60 ml G5W zawiesinie podanej

przez zgłąbник nosowo-żołądkowy, ekspozycja była podobna do ekspozycji obserwowanej w innych badaniach klinicznych obejmujących zdrowych uczestników otrzymujących pojedynczą dawkę doustną apiksabanu w postaci tabletki 5 mg.

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

Dystrybucja

Apiksaban u ludzi wiąże się z białkami osocza w około 87%. Objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi około 21 litrów.

Biotransformacja i eliminacja

Apiksaban ma liczne drogi eliminacji. Z podanej dawki apiksabanu u ludzi, około 25% wykryto w postaci metabolitów, z których większość stwierdzono w kale. Wydalanie apiksabanu przez nerki odpowiada za około 27% całkowitego klirensu produktu. W badaniach klinicznych i nieklinicznych obserwowano dodatkowo wydalanie produktu odpowiednio z żółcią i bezpośrednio wydalanie drogą jelitową.

Całkowity klirens apiksabanu wynosi około 3,3 l/h, a okres półtrwania około 12 godzin.

Głównymi szlakami biotransformacji są O-demetylacja i hydroksylacja pierścienia 3- oksopiperydynylowego. Apiksaban jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5, w mniejszym stopniu przez CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Apiksaban (substancja czynna) występuje w osoczu człowieka głównie w postaci niezmienionej; nie stwierdzono żadnych czynnych metabolitów produktu we krwi. Apiksaban jest substratem dla białek transportowych, P-gp i białka oporności raka sutka (BCRP).

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie stwierdzono wpływu zaburzeń czynności nerek na maksymalne stężenie apiksabanu. Wzrost ekspozycji na apiksaban był skorelowany ze spadkiem czynności nerek, ocenianej za pomocą zmierzonego klirensu kreatyniny. U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 51-80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) i ciężkimi (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, stężenie apiksabanu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio o 16%, 29% i 44%, w porównaniu z osobami z prawidłowym klirensiem kreatyniny. Zaburzenia czynności nerek nie miały jednoznacznego wpływu na zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa.

Po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) bezpośrednio po hemodializie, wartość AUC apiksabanu zwiększyła się o 36% w porównaniu do tej obserwowanej u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Hemodializa rozpoczęta dwie godziny po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14% u tych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek co odpowiada wartości klirensu dializacyjnego apiksabanu wynoszącej 18 ml/min. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu porównującym 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 5 (n=6) i 6 (n=2) klasa A w skali Childa-Pugha, 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, 7 (n=6) i 8 (n=2) do 16

w klasie B skali Childa-Pugha, ze zdrowymi osobnikami kontrolnymi, nie stwierdzono zmian farmakokinetyki i farmakodynamiki pojedynczej 5 mg dawki apiksabanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zmiany działania anty-Xa i INR były porównywalne u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u zdrowych osobników z grupy kontrolnej.

Płeć

U kobiet ekspozycja na apiksaban była o około 18% wyższa niż u mężczyzn.

Pochodzenie etniczne i rasa

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

Masa ciała

Masa ciała > 120 kg wiązała się z około o 30% niższą ekspozycją na lek, a masa ciała < 50 kg wiązała się z około o 30% wyższą ekspozycją na produkt, w porównaniu z masą ciała 65-85 kg.

Zależność farmakokinetyka-farmakodynamika

Zależność farmakokinetyka-farmakodynamika (PK/PD) między stężeniem apiksabanu w osoczu a kilkoma PD punktami końcowymi (działanie hamujące aktywność czynnika Xa, INR, PT, APTT) oceniano po podaniu szerokiego zakresu dawek produktu (0,5-50 mg). Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem anty-Xa najlepiej opisuje model liniowy. Zależność PK/PD stwierdzana u pacjentów, którzy otrzymywali apiksaban była zgodna z zależnością stwierdzaną u zdrowych osób.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane podczas konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na płodność i rozwój zarodkowo-płodowy oraz toksyczności u potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Istotne wyniki obserwowane w badaniach toksyczności dawki powtórzonej były związane z farmakodynamicznym działaniem apiksabanu na parametry krzepnięcia krwi. W badaniach toksyczności zaobserwowano tendencję w kierunku nieznacznego krwawienia lub braku zwiększenia krwawienia. Jednakże wynik ten należy interpretować z zachowaniem ostrożności, kiedy ekstrapolujemy go na ludzi, ponieważ może być on spowodowany niższą wrażliwością gatunku w badaniach nieklinicznych w porównaniu do ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Kopowidon
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

Otoczka:

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek
Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony
Żelaza tlenek czarny
Żelaza tlenek żółty

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Blistry PVC/PVDC- Aluminium

Perforowane, podzielne na dawki pojedyncze blistry PVC/PVDC-Aluminium
30 miesięcy

Butelki HDPE

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC- Aluminium. Pudełka tekturowe zawierają 14, 20, 28, 56, 60, 168 oraz 200 tabletek powlekanych.

Perforowane, podzielne na dawki pojedyncze blistry PVC/PVDC-Aluminium zawierające 100x1 tabletek powlekanych.

Butelki HDPE zawierające 20, 30, 60, 90, 100, 500 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

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer 29551

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.04.2026

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.05.2026