CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zelinared, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana o mocy 5 mg zawiera 100,5 mg laktozy (patrz punkt 4.4).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Różowe do ciemnoróżowych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.
Wymiary tabletki: średnica ok. 8,0 mm, wysokość ok. 3,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Zapobieganie udarowi 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 niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack,* TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA ≥ 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).

Dzieci i młodzież

Leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF)
Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Zmniejszenie dawki
U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz spełniających co najmniej dwa z następujących kryteriów: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 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 u dorosłych
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 dobowa
Leczenie ZŻG lub ZP	10 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni	20 mg
	następnie 5 mg dwa razy na dobę	10 mg
Zapobieganie nawrotowej ZŻG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia ZŻG lub 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).

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

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

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

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

W celu uzyskania informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg należy zapoznać się z charakterystykami innych produktów leczniczych dostępnych w postaci granulatu w kapsułkach oraz granulatu powlekanego.

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

Pominięcie dawki u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży
Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego

samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Zmiana leczenia
Zmianę leczenia z produktów leczniczych przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt Zelinared (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, ang. vitamin K antagonist) na produkt leczniczy Zelinared
U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na produkt leczniczy Zelinared należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Zelinared, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie < 2.

Zmiana leczenia z produktu leczniczego Zelinared na VKA
W przypadku zmiany leczenia z produktu Zelinared na VKA, produkt Zelinared należy nadal podawać pacjentom przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania produktu Zelinared i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu Zelinared. Jednoczesne podawanie produktu Zelinared 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

Dorośli pacjenci
U dorosłych pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obowiązują następujące zalecenia:
- w leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2);
- w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dL (133 mikromole/L) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg, należy zmniejszyć dawkę (patrz podpunkt powyżej dotyczący zmniejszania dawki). Przy braku innych kryteriów wymagających zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała) nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 mL/minutę) obowiązują następujące zalecenia (patrz punkty 4.4 i 5.2):
- w leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością;
- w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) pacjenci powinni otrzymywać zmniejszoną dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

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

Dzieci i młodzież
W oparciu o dane dotyczące stosowania u pacjentów dorosłych i ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2) nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Apiksaban nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Stosowanie produktu leczniczego wymaga zachowania ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Childa-Pugha). 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), przekraczającą > 2 x górną granicę normy (GGN) lub stężeniem całkowitej bilirubiny ≥ 1,5 x GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu Zelinared w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Zelinared należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

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

Masa ciała
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).
Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAF) - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit „*Zmniejszenie dawki”* na początku punktu 4.2).

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

Płeć
Nie ma 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 dorosłych 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 obecności skrzepliny w lewym przedsionku, za pomocą badania obrazowego [np. echokardiografii przezprzełykowej (ang. *transesophageal echocardiography,* TEE) 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 produkt leczniczy 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 i czasie trwania leczenia 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) poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary intervention, PCI)
Doświadczenia dotyczące stosowania apiksabanu w dawce zalecanej dla pacjentów z NVAF w skojarzeniu z lekami przeciwpłytkowymi u pacjentów z OZW i (lub) poddanych PCI po osiągnięciu hemostazy są ograniczone (patrz punkty 4.4, 5.1).

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

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

Sposób podawania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Podanie doustne.
Zelinared należy przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wodą.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki Zelinared 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 Zelinared można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 mL wody lub G5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo - żołądkowy (patrz punkt 5.2). Rozkruszone tabletki Zelinared pozostają stabilne w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym do 4 godzin.

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 dużego krwawienia. Może obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych obarczonych dużym ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawno przebyta operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczo- żylnego, tętniaki naczyniowe lub duże nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
– Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran 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 podczas stosowania produktu leczniczego 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 produkt leczniczy, 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 przeciwpłytkowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwytu 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 przeciwpłytkowej 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 dużego 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 przeciwpłytkową (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 klopidogrelem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia dużego 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 leczniczych o działaniu trombolitycznym w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego

Doświadczenia ze stosowaniem produktów leczniczych o działaniu trombolitycznym w celu leczenia ostrego udaru niedokrwiennego u pacjentów otrzymujących apiksaban są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, z lub bez migotania przedsionków. Z tego względu nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej grupie pacjentów.
Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z protezami zastawek serca, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak apiksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 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 obarczonym umiarkowanym lub dużym 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 obarczonym małym 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 produktu leczniczego

Odstawienie produktów leczniczych przeciwzakrzepowych, w tym także apiksabanu, z powodu czynnego 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 krwiaka 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 przeciwzakrzepowych 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

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

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być narażeni na duże ryzyko zarówno żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia. Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZŻG 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/minutę), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w leczeniu ZŻG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

W zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 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/minutę lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem może 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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

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

Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych AlAT/AspAT przekraczającą > 2 x górną granicę normy (GGN) oraz stężenie bilirubiny całkowitej ≥ 1,5 x 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 silne inhibitory CYP3A4 i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitory 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, fenobarbitalem 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 udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP;

- nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ZŻG 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, poprzez swój mechanizm działania, apiksaban 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

Zelinared zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę), silnym inhibitorem zarówno CYP3A4 jak 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 otrzymujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitory 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), mają mniejszy wpływ na zwiększenie stężenia apiksabanu w osoczu. Podczas jednoczesnego podawania apiksabanu z substancjami, które nie są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 ani P-gp, nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu. Na przykład diltiazem (w dawce 360 mg raz na dobę), uznawany za umiarkowany inhibitor CYP3A4 i słaby inhibitor 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 Cmax apiksabanu.

Induktory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ryfampicyną, silnym induktorem zarówno CYP3A4 jak i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu odpowiednio o około 54% i 42%. Jednoczesne stosowanie apiksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem lub zielem dziurawca) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń apiksabanu w osoczu. Nie ma potrzeby dostosowania dawki apiksabanu w trakcie stosowania takich produktów leczniczych, jednakże w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZŻG 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 ZŻG 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 klopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub ze skojarzeniem klopidogrelu 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 przeciwpłytkowych 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 zmian we wpływie 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 przeciwpłytkowych 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 (IC50 > 45 μM) i wywierał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 (IC50 > 20 μM). Apiksaban w stężeniu do 20 μM 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 ochotników, 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 aktywny

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

Dzieci i młodzież

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania apiksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały 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 na przenikanie apiksabanu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Zelinared nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

U dorosłych bezpieczeństwo apiksabanu zostało sprawdzone w 4 badaniach klinicznych fazy III u ponad 15 000 pacjentów: u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) i u ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ZŻG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji przez odpowiednio 1,7 lat 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 3).

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 dużych 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 dużych krwawień wewnątrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

W badaniach dotyczących leczenia ZŻG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZŻG 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 3 przedstawia działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) – u dorosłych, u których ten produkt leczniczy stosowano w przypadku niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) oraz leczenia ZŻG i ZP, zapobiegania nawrotowej ZŻG 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 3, pochodzą z badania CV185325, w którym pacjenci otrzymywali apiksaban w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Tabela 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	**Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka**	**Leczenie ZŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG 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**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			

Niedokrwistość	Często	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Niezbyt często	Niezbyt często	Często‡
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często*	Często
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego			
Krwotok śródmózgowy†	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia oka			
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe			
Krwawienie, krwiak	Często	Często	Często
Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)	Często	Niezbyt często	Często
Krwawienie wewnątrzbrzuszne	Niezbyt często	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	Często	Często	Bardzo często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie w obrębie układu oddechowego	Rzadko	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Często	Często	Często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	Często	Częstość nieznana
Krwawienie z żylaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie z jamy ustnej	Niezbyt często	Często	Częstość nieznana
Obecność świeżej krwi w kale	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Często	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	Rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
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
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka skórna	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Krwawienie do mięśni	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Krwiomocz	Często	Często	Często
Nefropatia związana z antykoagulantami	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	Niezbyt często	Często	Bardzo często§
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Krwawienie w miejscu podania leku	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne			
Dodatni wynik badania na krew utajoną	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
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 móżdżku, krwawienie dokomorowe lub krwotok podtwardówkowy).
‡ Obejmuje to reakcję anafilaktyczną, nadwrażliwość na leki i nadwrażliwość.
§ Obejmuje obfite krwawienie miesiączkowe, 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 3).

U dzieci i młodzieży krwawienie z nosa (bardzo często), nieprawidłowe krwawienie z pochwy (bardzo często), nadwrażliwość i anafilaksja (często), świąd (często), hipotensja (często), hematochezja (często), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (często), łysienie (często) i krwawienie pooperacyjne (często) były zgłaszane częściej niż u dorosłych leczonych apiksabanem, ale w tej samej kategorii częstości, co u dzieci i młodzieży w grupie leczonej standardowo; jedyny wyjątek stanowiło nieprawidłowe krwawienie z pochwy, które zgłaszano z 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 181 C
02-222 Warszawa
tel.: +48 22 492 13 01
faks: +48 22 492 13 09
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 dorosłym w dawkach do 50 mg na dobę przez 3 do 7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie wywierał klinicznie istotnych działań niepożądanych.

U zdrowych osób dorosłych podanie węgla aktywnego 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 aktywny odpowiednio 2 i 6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Zatem podanie węgla aktywnego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

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

W sytuacjach, w których 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 dużego 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 żylnej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Działanie farmakodynamiczne

Działania farmakodynamiczne apiksabanu odzwierciedlają jego mechanizm działania (hamowanie 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). U dorosłych 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 z udziałem dorosłych są dostępne tylko dla testu chromogennego heparyny Rotachrom. Działanie hamujące aktywność czynnika Xa wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem apiksabanu w osoczu 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. Wyniki badań apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a AXA jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością

u dorosłych. Stanowi to potwierdzenie udokumentowanego mechanizmu działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa.

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

Tabela 4: Przewidywana ekspozycja na apiksaban i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym

	Apiksaban Cmax (ng/mL)	**Apiksaban Cmin (ng/mL)**	**Apiksaban maksymalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./mL)**	**Apiksaban minimalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./mL)**
	Mediana [5. percentyl, 95. percentyl]			
Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej: NVAF				
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]
Leczenie ZŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP				
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 produkt leczniczy, 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.

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF)
Łącznie 23 799 dorosłych 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 udarowi 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 ≥ II).

Badanie ARISTOTLE
W badaniu ARISTOTLE zrandomizowano łącznie 18 201 dorosłych 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 $CHADS_2$ 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 pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz Tabela 5) w porównaniu z warfaryną.

Tabela 5: 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 udaru 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 duże krwawienie 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 duże krwawienie i zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 6).

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

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

	Apiksaban N = 9088 n (%/rok)	**Warfaryna N = 9052 n (%/rok)**	**Współczynnik ryzyka (95% CI)**	**Wartość p**
Zdarzenia związane z krwawieniem				
Duże[*]	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Śmiertelne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Wewnątrzczaszkowe	52 (0,33)	122 (0,80)		
Duże + CRNM[†]	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Wszystkie	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)	

[*] Duże 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 $CHADS_2$, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, przebytego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z podstawowymi wynikami dotyczącymi skuteczności uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

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

Wyniki dotyczące występowania dużych krwawień w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku $CHADS_2$, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, przebytego 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 dorosłych 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 lat, średni wynik oceny $CHADS_2$ 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 $CHADS_2 = 1$ 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 redukowanie częstości występowania udaru mózgu i zatorowości systemowej przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

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

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu, niedokrwiennemu lub nieokreślonemu) lub zatorowości systemowej (patrz Tabela 7) w porównaniu z ASA.

Tabela 7: 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				
niedokrwienny 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 dużych krwawień pomiędzy grupą apiksabanu i grupą ASA (patrz Tabela 8).

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

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

* Duże krwawienie 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 dorosłych 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%) przepisanego zgodnie z lokalnymi standardami leczenia.

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 CHA_2DS_2-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 pierwszorzędowym 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 mniejszej skuteczności 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 - duże 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 niedokrwienny (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 niedokrwienny (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 dorosłych 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; 0,064) 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 ZŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP
Program badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów (AMPLIFY: porównanie apiksabanu z enoksaparyną/warfaryną, AMPLIFY-EXT: porównanie apiksabanu z placebo) zaprojektowano, aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w leczeniu ZŻG i (lub) ZP (AMPLIFY), a także w przedłużonej terapii w zapobieganiu nawrotowej ZŻG i (lub) ZP po 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego ZŻG 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 ZŻG 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 dorosłych 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 wartość wskaźnika INR ≥ 2) i warfaryny podawanej doustnie przez 6 miesięcy (docelowy zakres INR: 2,0-3,0).

Średni wiek pacjentów wynosił 56,9 lat, 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 nawrotów 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 nie mniej skuteczny w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną pod względem złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była zweryfikowana nawrotowa, objawowa ŻChZZ (ZŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon związany z ŻChZZ (patrz Tabela 9).

Tabela 9: 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)*
ZŻG	20 (0,7)	33 (1,2)	
ZP	27 (1,0)	23 (0,9)	
zgon związany z ŻChZZ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ŻChZZ, zgon związany z ŻChZZ, lub duże krwawienie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Nie mniej skuteczny 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 ZŻG [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 ZŻG, a także wcześniejszego parenteralnego podawania heparyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania było duże krwawienie. W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania [ryzyko względne 0,31; 95% przedział ufności (0,17; 0,55), wartość p < 0,0001] (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2676 n (%)	**Enoksaparyna/ Warfaryna N=2689 n (%)**	**Ryzyko względne (95% CI)**
Duże	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Duże + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Niewielkie	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Wszystkie	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Częstość występowania zweryfikowanego dużego krwawienia oraz krwawienia CRNM w dowolnej lokalizacji anatomicznej była ogólnie mniejsza w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/warfaryny. Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH duże 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 dorosłych 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 lat, 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 pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była nawrotowa ŻChZZ (ZŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 11).

Tabela 11: 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 porównaniu z placebo**	**Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo**
	n (%)				
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)[¥]	0,19 (0,11; 0,33)[¥]
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 nawrotom ŻChZZ utrzymywała się we wszystkich podgrupach, w tym wyróżnionych na podstawie wieku, płci, BMI oraz czynności nerek.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było duże krwawienie w okresie leczenia. W badaniu tym częstość występowania dużego 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 dużego + CRNM, niewielkiego krwawienia, a także wszystkich krwawień pomiędzy grupami leczonymi apiksabanem 2,5 mg dwa razy na dobę i otrzymującymi placebo (patrz Tabela 12).

Tabela 12: 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 (%)			
Duże	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Duże + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Niewielkie	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Wszystkie	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH duże 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

Leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności obejmował wszystkie potwierdzone obrazowo i rozpoznane przypadki zarówno objawowej, jak i bezobjawowej nawracającej ŻChZZ oraz zgonów związanych z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w obu grupach leczenia nie nastąpił zgon związany z ŻChZZ. Łącznie u 4 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 2 (2,8%)

pacjentów w grupie otrzymującej leczenie standardowe wystąpiło co najmniej 1 orzeczone objawowe lub bezobjawowe nawracające zdarzenie ŻChZZ.

Mediana zakresu ekspozycji u 143 pacjentów leczonych apiksabanem wyniosła 84,0 dni. Ekspozycja przekroczyła 84 dni u 67 (46,9%) pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, obejmujący łącznie duże krwawienie i krwawienie CRNM, wystąpił u 2 (1,4%) pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z 1 (1,4%) pacjentem otrzymującym leczenie standardowe, przy czym wartość RR wynosiła 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). We wszystkich przypadkach dotyczyło to krwawienia CRNM. Niewielkie krwawienie zgłoszono u 51 (35,7%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 21 (29,6%) pacjentów w grupie otrzymującej leczenie standardowe, przy czym wartość RR wynosiła 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

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

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

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

U 53 pacjentów, którzy wzięli udział w fazie kontynuacji badania i byli leczeni apiksabanem, nie zgłoszono żadnego przypadku objawowego i bezobjawowego nawrotu ŻChZZ ani zgonu związanego z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w fazie kontynuacji badania nie wystąpiło orzeczone duże krwawienie ani krwawienie CRNM. U ośmiu (8/53; 15,1%) pacjentów w fazie kontynuacji badania zgłoszono niewielkie krwawienia. W grupie otrzymującej apiksaban nastąpiły 3 zgony, a w grupie leczonej standardowo – 1 zgon, przy czym wszystkie zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem. Według oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet ds. oceny zdarzeń żaden z tych zgonów nie był spowodowany ŻChZZ ani krwawieniem.

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

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

Zapobieganie ŻChZZ u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) lub chłoniakiem limfoblastycznym (ang. lymphoblastic lymphoma, LL)
W badaniu PREVAPIX-ALL łącznie 512 pacjentów w wieku od ≥ 1 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 13). 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 13: Dawkowanie apiksabanu w badaniu PREVAPIX-ALL

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było połączenie stwierdzonej objawowej i bezobjawowej, niezakończonej zgonem zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zakrzepicy zatok żylnych mózgu i zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Wystąpienie pierwszorzędowego 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. Pierwszorzędowy 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 otrzymującej leczenie standardowe.

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 14). 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 14: Dawkowanie apiksabanu w badaniu SAXOPHONE

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, obejmujący 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, przeprowadzonych w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży (informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U dorosłych bezwzględna dostępność biologiczna apiksabanu wynosi około 50% dla dawek do 10 mg. Apiksaban ulega szybkiemu wchłanianiu, 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 ~20% CV (współczynnik zmienności) i ~30% CV.

Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek o mocy 5 mg w sporządzonej z 30 mL wody zawiesinie, ekspozycja była porównywalna do ekspozycji po podaniu doustnym 2 całych tabletek o mocy 5 mg. Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek o mocy 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 o mocy 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 zgłębnik 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.

Dzieci i młodzież

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

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

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

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

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

Głównymi szlakami metabolizmu są O-demetylacja i hydroksylacja pierścienia 3-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 (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

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

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) stwierdzano większe stężenia apiksabanu w osoczu niż u 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/minutę), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-50 mL/minutę) i ciężkimi (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) zaburzeniami czynności nerek, stężenie apiksabanu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio o 16%, 29% i 44%, w porównaniu z osobami z prawidłowym klirensem 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/minutę. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym sposobem leczenia podczas przedawkowania apiksabanu.

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

Tabela 15: Progi kwalifikowalności eGFR w badaniu CV185325

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

* Próg kwalifikujący do udziału w badaniu CV185325, w którym szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) obliczono na podstawie zaktualizowanego równania Schwartza przyłóżkowego (Schwartz, GJ i wsp., CJASN 2009). Ten próg zgodny z protokołem odpowiadał eGFR, poniżej którego uznawano, że u potencjalnego pacjenta występuje „niewystarczająca czynność nerek", co było kryterium wykluczającym z udziału w badaniu CV185325. Każdy próg został zdefiniowany jako eGFR < 30% 1 odchylenia standardowego (SD) poniżej zakresu referencyjnego GFR dla wieku i płci. Wartości progowe dla pacjentów w wieku < 2 lat odpowiadają eGFR < 30 mL/minutę/1,73 m^2 pc., co stanowi konwencjonalną definicję ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów w wieku > 2 lat.

Dzieci i młodzież, u których współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosił ≤ 55 mL/minutę/1,73 m^2 pc., nie wzięli udziału w badaniu CV185325, chociaż kwalifikowali się do niego pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 30 do < 60 mL/minutę/1,73 m^2 pc.). Na podstawie danych uzyskanych u osób dorosłych i ograniczonych danych uzyskanych u wszystkich dzieci i młodzieży leczonych apiksabanem, nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu porównującym 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 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.

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

Płeć

U kobiet ekspozycja na apiksaban była o około 18% większa niż u mężczyzn.
Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z płcią u dzieci i młodzieży.

Pochodzenie etniczne i rasa

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

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

Masa ciała

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

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

Zależność farmakokinetyka-farmakodynamika

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na płodność i rozwój zarodkowo-płodowy oraz toksyczności u potomstwa, nie ujawniają 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
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (celuloza mikrokrystaliczna i krzemionka koloidalna bezwodna)
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 10 lub 14 tabletek. Każde pudełko tekturowe zawiera 2, 6 lub 12 blistrów (28, 60 or 168 tablets).

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

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28925

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12 czerwca 2026