

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erimpox, 2,5 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka 2,5 mg zawiera 48 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka

Kapsułka żelatynowa twarda w rozmiarze „4”, koloru żółtego (korpus i wieczko), na korpusie czarny nadruk „2,5 mg”, wypełniona białym lub prawie białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.

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

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (Stosowanie u niestabilnych hemodynamicznie pacjentów z ZP - patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ): po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego u dorosłych

Zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Dawkę początkową należy przyjąć 12 do 24 godzin po zabiegu chirurgicznym.

Decydując o czasie podania produktu w tym przedziale czasowym po zabiegu chirurgicznym, lekarze mogą rozważyć potencjalne korzyści wcześniejszego leczenia przeciwzakrzepowego w profilaktyce ŻChZZ, jak również zagrożenia związane z krwawieniem pooperacyjnym.

Pacjenci po zabiegu alloplastyki stawu biodrowego

Zalecany czas trwania leczenia wynosi od 32 do 38 dni.

Pacjenci po zabiegu alloplastyki stawu kolanowego

Zalecany czas trwania leczenia wynosi od 10 do 14 dni.

Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf)

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

Zmniejszenie dawki

Zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę u pacjentów z NVAf oraz co najmniej dwiema z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromoli/L).

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

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

Zalecana dawka apiksabanu w leczeniu ostrej ŻŻG i leczeniu ZP wynosi 10 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi wytycznymi medycznymi krótki czas trwania 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 ŻŻG i ZP wynosi 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innym lekiem przeciwzakrzepowym, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę, jak wskazano w Tabeli 1 poniżej (patrz także punkt 5.1).

Tabela 1: Zalecane dawkowanie (leczenie ŻChZZ)

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

Okres całego leczenia należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży

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

Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży oparte jest na dawkowaniu zależnym od 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 kg (po wstępnym pozajelitowym leczeniu przeciwzakrzepowym)

	Dni 1-7		Dzień 8. i kolejne	
Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową

≥35	10 mg dwa razy na dobę	20 mg	5 mg dwa razy na dobę	10 mg
-----	------------------------	-------	-----------------------	-------

W przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała <35 kg należy zapoznać się z charakterystykami innych produktów leczniczych zawierających apiksaban w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla małych dzieci.

W oparciu o wytyczne dotyczące leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży czas trwania całego leczenia należy dostosować indywidualnie po uważnej ocenie 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 zauważeniu tego faktu; można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego dnia wieczorem; 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 pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Erimpox (i odwrotnie) można przeprowadzić przy kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5). Tych produktów leczniczych nie należy podawać jednocześnie.

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt leczniczy Erimpox

W przypadku zmiany leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt leczniczy Erimpox należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Erimpox, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie <2.

Zmiana leczenia z produktu leczniczego Erimpox na VKA

W przypadku zmiany leczenia z produktu leczniczego Erimpox na VKA, podawanie produktu leczniczego Erimpox należy kontynuować przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Erimpox i terapii VKA należy oznaczyć wartość INR przed kolejną zaplanowaną dawką produktu leczniczego Erimpox. Należy kontynuować jednoczesne podawanie produktu leczniczego Erimpox i VKA do czasu, gdy INR osiągnie wartość ≥2.

Brak danych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Profilaktyka i leczenie ŻChZZ - nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

NVAF - nie jest wymagana modyfikacja dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz *Zmniejszenie dawki* na początku punktu 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci dorośli

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

- w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).
- w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i 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 zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z zachowaniem ostrożności;
- w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) pacjenci powinni przyjmować mniejszą dawkę apiksabanu - 2,5 mg dwa razy na dobę.

Brak jest 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

Na podstawie danych dotyczących osób dorosłych i ograniczonych danych dotyczących dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2) nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >2 x górna granica normy (GGN) lub stężeniem bilirubiny całkowitej $\geq 1,5$ x GGN. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby.

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

Masa ciała

Profilaktyka i leczenie ŻChZZ - nie jest wymagana modyfikacja dawki u osób dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

NVAF - nie jest wymagana modyfikacja dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz *Zmniejszenie dawki* na początku punktu 4.2).

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

Płeć

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej (NVAF)

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

Pacjenci poddawani kardiowersji

U dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), którzy mogą wymagać 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 z zastosowaniem metod obrazowania diagnostycznego (np. echokardiografii przezprzełykowej (ang. *transesophageal echocardiography*, TEE) lub tomografii komputerowej (TK)), zgodnie z obowiązującymi wytycznymi medycznymi.

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 odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe (patrz punkt 5.1). Jeśli pacjent spełnia kryteria zmniejszenia dawki, należy ją zmniejszyć do 2,5 mg apiksabanu dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek) (patrz punkty „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej).

Jeśli kardiowersja będzie konieczna przed podaniem 5 dawek apiksabanu, należy zastosować dawkę nasycającą 10 mg, a następnie podawać produkt leczniczy w dawce 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli pacjent spełnia kryteria zmniejszenia dawki, należy zastosować dawkę nasycającą 5 mg, a następnie podawać dawkę 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkty „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej). Dawkę nasycającą należy podać co najmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji (patrz punkt 5.1).

U wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji należy uzyskać potwierdzenie, że pacjent przyjmował apiksaban zgodnie z zaleceniami lekarza. Decyzje dotyczące rozpoczęcia i czasu trwania leczenia powinny być podejmowane z uwzględnieniem ustalonych wytycznych dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

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

Doświadczenie dotyczące stosowania apiksabanu w dawce zalecanej dla pacjentów z NVAF w skojarzeniu z lekami przeciwplatekcyjnymi u pacjentów z OZW i (lub) poddanych PCI po osiągnięciu hemostazy jest ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzieź

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ. Brak danych dotyczących noworodków i innych wskazań (patrz także punkt 5.1). W związku z tym nie zaleca się stosowania apiksabanu u noworodków i dzieci w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej. Aktualne dane dotyczące profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej przedstawiono w punkcie 5.1, jednak nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Podanie doustne

Produkt leczniczy Erimpox należy połykać popijając wodą, niezależnie od posiłków.

U pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek twardych w całości, kapsułki twarde Erimpox można otworzyć i sporządzić zawiesinę z ich zawartości w wodzie lub 5% wodnym roztworze glukozy (G5W), lub w soku jabłkowym bądź wymieszać z musiem jabłkowym i podać natychmiast doustnie (patrz punkt 5.2). Można też sporządzić zawiesinę zawartości kapsułki twardej Erimpox w 60 mL wody lub G5W i natychmiast podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (patrz punkt 5.2). Zawartość kapsułek twardych Erimpox zachowuje stabilność w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie

jabłkowym przez okres 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 związana z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiany lub stany chorobowe uznawane za istotny czynnik ryzyka dużego krwawienia. Mogą one obejmować obecne lub niedawne owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych obarczonych wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub kręgosłupa, niedawno przebyty zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub zabieg okulistyczny, niedawno przebyty krwotok śródczaszkowy, rozpoznanie lub podejrzenie żyłaków przełyku, wady rozwojowe tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimikolwiek innymi lekami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną (HNF), heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuksiem itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryną, rywaroksabanem, dabigatranem itp.), z wyjątkiem określonych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2) bądź podawania HNF w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta, albo podawania HNF 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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, pacjenci przyjmujący apiksaban powinni być uważnie obserwowani pod kątem objawów krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności, podczas stosowania produktu leczniczego, w stanach zwiększonego ryzyka krwawienia. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie apiksabanu (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Pomimo że leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek, stężenia apiksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa mogą być użyteczne w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie i nagły zabieg chirurgiczny (patrz punkt 5.1).

Dla osób dorosłych dostępny jest swoisty antagonizujący lek (andeksanet alfa) odwracający działanie farmakodynamiczne apiksabanu. Nie określono jednak bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego leku u dzieci i młodzieży (należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego andeksanetu 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 PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zahamowania krwawienia u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych pacjentów, 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 przeciw płytkowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas

acetylosalicylowy.

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

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

W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie ASA zwiększało ryzyko dużego krwawienia podczas leczenia apiksabanem z 1,8% w skali roku do 3,4% w skali roku i zwiększało ryzyko krwawienia podczas leczenia warfaryną z 2,7% w skali roku do 4,6% w skali roku. W tym badaniu klinicznym jedynie ograniczona liczba pacjentów (2,1%) stosowała równocześnie podwójną terapię przeciwplatekową (patrz punkt 5.1).

Do badania klinicznego włączono pacjentów z migotaniem przedsionków oraz OZW i (lub) poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), u których planowany okres leczenia inhibitorem P₂Y₁₂, w skojarzeniu z ASA albo bez ASA, oraz doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (apiksabanem lub antagonistami witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*, VKA)) wynosił 6 miesięcy. Jednoczesne stosowanie ASA u pacjentów leczonych apiksabanem zwiększało ryzyko dużego krwawienia lub krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże (ang. *clinically relevant non-major*, CRNM) według kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) z 16,4% do 33,1% w skali roku (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka po ostrym zespole wieńcowym bez migotania przedsionków, u których występowało wiele chorób współistniejących dotyczących serca oraz innych układów i którzy otrzymywali ASA lub skojarzenie ASA z kłopidogrelem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia 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 leków trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego

Doświadczenie związane ze stosowaniem leków trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów otrzymujących apiksaban jest 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 migotaniem przedsionków lub bez migotania przedsionków. Dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej grupie pacjentów.

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

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim (DOAC), w tym apiksabanu, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym w wywiadzie. W szczególności u pacjentów z potrójnie dodatnim wynikiem badania na obecność antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał anty-beta 2-glikoproteiny I, leczenie lekami z grupy DOAC może być związane z większą częstością nawracających zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z leczeniem antagonistami witaminy K.

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Apiksaban należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub zabiegami inwazyjnymi obciążonymi umiarkowanym lub wysokim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości krwawienia istotnego klinicznie lub w których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne.

Apiksaban należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub zabiegami inwazyjnymi obciążonymi niskim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w przypadku których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w niekrytycznej lokalizacji bądź będzie łatwe do opanowania.

Jeśli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnego, należy zachować odpowiednią ostrożność i brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Ryzyko krwawienia należy ocenić 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 osiągnięto 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 leków przeciwzakrzepowych, w tym apiksabanu, z powodu aktywnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na podwyższone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać przerwy w leczeniu, a jeśli z jakiegokolwiek powodu konieczne jest tymczasowe przerwanie leczenia apiksabanem, należy możliwie jak najszybciej wznowić terapię.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Zastosowanie znieczulenia centralnego (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów leczonych produktami przeciwzakrzepowymi w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym wiąże się z ryzykiem powstania krwaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, co z kolei może spowodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może być większe, jeśli cewnik zewnątrzoponowy pozostaje założony w okresie pooperacyjnym lub jeśli jednocześnie stosuje się inne produkty lecznicze wpływające na hemostazę. Stałe cewniki zewnątrzoponowe lub dokałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki apiksabanu. Ryzyko może być również zwiększone w sytuacji, gdy nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe było wykonane w sposób urazowy lub było powtarzane. Należy często kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności układu nerwowego (np. drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych niezbędne jest pilne postawienie rozpoznania i leczenie. Przed zastosowaniem interwencji centralnej lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści względem ryzyka u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów mających otrzymywać leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce przeciwzakrzepowej.

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania apiksabanu u pacjentów z założonymi na stałe cewnikami dokałowymi lub zewnątrzoponowymi. Jeżeli istnieje taka potrzeba i w oparciu o ogólne dane dotyczące farmakokinetyki apiksabanu, między podaniem ostatniej dawki a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20-30 godzin (tj. 2 x okres półtrwania leku) i przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę produktu. Następną dawkę apiksabanu można podać co najmniej 5 godzin po usunięciu cewnika. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych leków przeciwzakrzepowych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu apiksabanu w obecności blokady centralnej.

Brak danych dotyczących czasu założenia lub usunięcia cewnika centralnego u dzieci i młodzieży podczas leczenia apiksabanem. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie apiksabanu i

rozważyć podawanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.

Niestabilni hemodynamicznie pacjenci z ZP lub pacjenci wymagający trombolizy lub embolektomii płucnej

Nie zaleca się stosowania apiksabanu jako alternatywy dla heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są niestabilni hemodynamicznie lub mogą być poddani trombolizie lub embolektomii płucnej, 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 wysokie ryzyko zarówno żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia.

Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów z chorobą nowotworową, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci dorośli

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu we krwi są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. W zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z zachowaniem ostrożności 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 $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromole/L) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu - 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Brak jest doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 mL/minutę lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci pediatryczni

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem może wzrastać ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Ponadto należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na potencjalnie większe ryzyko krwawienia.

Masa ciała

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością

enzymów wątrobowych: AlAT/AspAT >2 x GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $\geq 1,5$ x GGN. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby.

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

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

Nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie układowymi silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Te 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 pacjentów pediatrycznych leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 4.5).

Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca zwyczajnego) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o ~50%. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano zmniejszoną skuteczność oraz zwiększone ryzyko krwawienia 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 zachowaniem ostrożności w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF oraz w zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP;
- nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ŻŻG i leczeniu ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona.

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów pediatrycznych leczonych jednocześnie silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym (patrz punkt 4.5).

Operacyjne leczenie złamania szyjki kości udowej

Apiksabanu nie oceniano w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych operacyjnemu leczeniu złamania szyjki kości udowej w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Dlatego nie zaleca się stosowania leku u tych pacjentów.

Parametry laboratoryjne

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

Informacje o substancjach pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, 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 CYP3A4 i P-gp, prowadziło do dwukrotnego zwiększenia średniego pola powierzchni pod krzywą (AUC) apiksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia średniego maksymalnego stężenia apiksabanu (C_{max}).

Nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie układowymi silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir) (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne, które nie są uważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. amiodaron, klarytromycyna, diltiazem, flukonazol, naproksen, chinidyna, werapamil), mogą w mniejszym stopniu zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu. Nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu podczas jednoczesnego podawania z substancjami, które nie są silnymi inhibitorami CYP3A4 ani P-gp. 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 C_{max} apiksabanu.

Induktory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4 i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu odpowiednio o około 54% i 42%. Jednoczesne stosowanie apiksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca zwyczajnego) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia apiksabanu w osoczu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki apiksabanu w trakcie jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych, jednak w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF oraz w zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP apiksaban należy stosować z zachowaniem ostrożności 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 ŻŻG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona (patrz punkt 4.4)

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

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane, z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy HNF jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego, albo gdy HNF jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków (patrz punkt 4.3).

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedyncza dawka 40 mg) i apiksabanu (pojedyncza dawka 5 mg) obserwowano addytywny wpływ na zahamowanie czynności czynnika krzepnięcia Xa.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z ASA w dawce 325 mg raz na dobę.

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

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

Pomimo tych obserwacji, u niektórych osób po podawaniu produktów przeciwplatek jednocześnie z apiksabanem, można zaobserwować bardziej wyraźną odpowiedź farmakodynamiczną. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z SSRI/SNRI, NLPZ, ASA i (lub) inhibitorami P2Y₁₂, ponieważ 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 pediatrycznych leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Inne terapie towarzyszące

Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podawania apiksabanu z atenololem lub famotydyną. Jednoczesne podawanie apiksabanu w dawce 10 mg z atenololem w dawce 100 mg nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu.

Po jednoczesnym podaniu obu produktów leczniczych średnie wartości AUC i C_{max} apiksabanu były o 15% i 18% niższe niż po podaniu apiksabanu w monoterapii. Jednoczesne podawanie 10 mg apiksabanu z 40 mg famotydyny nie miało wpływu na AUC i C_{max} apiksabanu.

Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* apiksaban, stosowany w stężeniach znacznie większych od maksymalnego stwierdzanego u pacjentów stężenia w osoczu, nie wywierał hamującego wpływu na aktywność CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ani CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) i wywierał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Apiksaban w stężeniu do 20 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 z udziałem zdrowych ochotników, jak opisano poniżej, apiksaban nie zmieniał znacząco farmakokinetyki 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. Apiksaban nie hamuje zatem transportu substratu, w którym pośredniczy P-gp.

Naproksen

Jednoczesne podawanie pojedynczych dawek apiksabanu (10 mg) i naproksenu (500 mg), powszechnie stosowanego NLPZ, nie miało żadnego wpływu na AUC ani C_{max} naproksenu.

Atenolol

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

Węgiel aktywowany

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

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży.

Powyższe dane dotyczące interakcji uzyskano u osób dorosłych, a w przypadku dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę ostrzeżenia zamieszczone w punkcie 4.4.

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). Jako środek ostrożności, zaleca się unikanie stosowania apiksabanu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy apiksaban lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono 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 podawanie apiksabanu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Erimpox nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U dorosłych bezpieczeństwo stosowania apiksabanu oceniano w 7 badaniach klinicznych fazy III z udziałem ponad 21 000 pacjentów: u ponad 5 000 pacjentów w badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ, u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących NVAF i u ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ŻChZZ, przy średniej całkowitej ekspozycji odpowiednio przez 20 dni, 1,7 roku i 221 dni (patrz punkt 5.1).

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (Profil działań niepożądanych i częstość ich występowania według wskazania przedstawiono w Tabeli 3).

W badaniach dotyczących profilaktyki ŻChZZ działania niepożądane wystąpiły łącznie u 11% pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. W badaniach porównujących apiksaban z enoksaparyną ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 10%.

W badaniach dotyczących 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%/rok. Częstość występowania dużych krwawień wewnątrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18%/rok.

W badaniach dotyczących leczenia ŻChZZ 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).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia działania niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości występowania przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) u dorosłych, u których ten produkt leczniczy stosowano w ramach profilaktyki ŻChZZ, w przypadku NVAF i leczenia ŻChZZ, jak również u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dnia życia do < 18 lat, u których ten produkt stosowano w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w Tabeli 3 u dzieci i młodzieży określono na podstawie 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 epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyk i stawu biodrowego lub kolanowego	Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (NVAF)	Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP u osób dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>				
Niedokrwistość	Często	Często	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Często [‡]
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często*	Często
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Krwotok śródmózgowy [†]	Częstość nieznana	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia oka</i>				
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Rzadko	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
Krwawienie, krwiak	Często	Często	Często	Często
Niedociśnienie tętnicze (w tym niedociśnienie okołozabiegowe)	Niezbyt często	Często	Niezbyt często	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyk i stawu biodrowego lub kolanowego	Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAf, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (NVAf)	Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u osób dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
Krwawienie wewnątrzbrzusne	Częstość nieznana	Niezbyt często	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Często	Często	Bardzo często
Krwiotłucie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie w obrębie układu oddechowego	Częstość nieznana	Rzadko	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności	Często	Często	Często	Często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Niezbyt często	Często	Często	Częstość nieznana
Krwawienie z żyłaków odbytu	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie z jamy ustnej	Częstość nieznana	Niezbyt często	Często	Częstość nieznana
Krwawe stolce	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Rzadko	Często	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	Częstość nieznana	Rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Niezbyt często	Często	Często	Częstość nieznana
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie epizodom żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyk i stawu biodrowego lub kolanowego	Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (NVAF)	Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u osób dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
Wysypka	Częstość nieznana	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Rumień wielopostaciowy	Częstość nieznana	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
Krwawienie domięśniowe	Rzadko	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
Krwimocz	Niezbyt często	Często	Często	Często
Nefropatia związana z lekami przeciwzakrzepowymi	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Bardzo często [§]
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
Krwawienie w miejscu podania	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Badania diagnostyczne</i>				
Dodatni wynik badania na obecność krwi utajonej	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>				
Wylew podskórny	Często	Często	Często	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyk i stawu biodrowego lub kolanowego	Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAf, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (NVAf)	Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u osób dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
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	Niezbyt często	Często
Krwawienie urazowe	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

* W badaniu CV185057 (długoterminowa profilaktyka ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu.

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

‡ Obejmuje reakcję anafilaktyczną, nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.

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

Stosowanie apiksabanu może być związane ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i nasilenie różnią się w zależności od lokalizacji oraz stopnia lub rozległości krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo apiksabanu oceniano w 1 badaniu klinicznym fazy I i 3 badaniach klinicznych fazy II/III z udziałem 970 pacjentów. Spośród tych pacjentów 568 osób otrzymało co najmniej jedną dawkę apiksabanu, co daje średnią całkowitą ekspozycję wynoszącą 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 jak w przypadku 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 oraz nieprawidłowe krwawienie z pochwy (Profil działań niepożądanych i częstość ich 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), niedociśnienie tętnicze (często),

obecność krwi w kale (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 oprócz jednego odnotowano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych u dzieci i młodzieży otrzymujących jednocześnie chemioterapię z powodu nowotworu złośliwego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie apiksabanu może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej, przetoczenia świeżo mrożonego osocza lub podawania produktu leczniczego 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 3-7 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 odpowiednio o 50% i 27% i nie miało wpływu na wartość C_{max} . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny oraz 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywowany odpowiednio 2 i 6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Dlatego podanie węgla aktywowanego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu.

Hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14% u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) po doustnym podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym w przypadku przedawkowania apiksabanu.

W sytuacjach, gdy konieczne jest odwrócenie działania przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dla dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa) (patrz punkt 4.4). Można również rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. U zdrowych osób odwrócenie 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. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zahamowania krwawienia u osób, które otrzymywały apiksaban. Obecnie brak doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób

otrzymujących apiksaban. Można rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i dostosować dawkę w zależności od 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 także rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie PCC lub rekombinowanego czynnika VIIa.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce selektywnym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie ma bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną przez trombinę. Poprzez hamowanie czynnika Xa apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żyłnej 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 wydłuża wyniki badań krzepnięcia, takich jak czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). U dorosłych zmiany obserwowane w tych testach krzepnięcia przy oczekiwanej dawce terapeutycznej są niewielkie i cechują się dużą zmiennością. Nie zaleca się ich stosowania w celu oceny działań farmakodynamicznych apiksabanu. W teście generacji trombiny apiksaban zmniejszał endogenne potencjały trombiny, będący miarą wytwarzania trombiny w ludzkim osoczu.

Apiksaban wykazuje także działanie hamujące aktywność czynnika Xa (AXA), 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 osób dorosłych są dostępne tylko dla testu chromogennego heparyny Rotachrom. Działanie hamujące aktywność czynnika Xa wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem apiksabanu w osoczu, osiągając maksymalne wartości w momencie wystąpienia maksymalnego stężenia apiksabanu w osoczu. Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu 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. Potwierdza to udokumentowany mechanizm 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 pacjentów przyjmujących apiksaban w celu zapobiegania ŻChZZ po zabiegu protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego wyniki wskazują na mniejszą niż 1,6-krotną różnicę między stężeniami maksymalnym i minimalnym. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków przyjmujących apiksaban w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej, wyniki wskazują na mniejszą niż 1,7-krotną różnicę między stężeniami maksymalnym i minimalnym. U pacjentów przyjmujących apiksaban w leczeniu ZZG i ZP

lub zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP wyniki wskazują na mniejszą niż 2,2-krotną różnicę między stężeniami maksymalnym i minimalnym.

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

	Apiksaban C_{max} (ng/mL)	Apiksaban C_{min} (ng/mL)	Apiksaban maksymalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./mL)	Apiksaban minimalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./mL)
	Mediana [5., 95. percentyl]			
<i>Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej: po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<i>Profilaktyka udarów mózgu i zatorowości systemowej: NVAF</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg dwa razy na dobę	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg dwa razy na dobę	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg dwa razy na dobe	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.

Pomimo że leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek, skalibrowany ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie i nagły zabieg chirurgiczny.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych apiksabanu z udziałem dzieci i młodzieży używano testu STA Liquid Anti-Xa do oznaczania apiksabanu. Wyniki tych badań wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa (AXA) jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u osób dorosłych. Potwierdza to udokumentowany mechanizm działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa.

Dla przedziałów masy ciała 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.

Dla przedziałów masy ciała 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.

Dla przedziałów masy ciała 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 wskazuje, że zmiany stężenia apiksabanu i poziomu AXA od wartości maksymalnych do wartości minimalnych w stanie stacjonarnym były w przybliżeniu 3-krotne (min., maks.: 2,65-3,22) w całej populacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ): po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

Program badań klinicznych apiksabanu został zaprojektowany w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w zapobieganiu ŻChZZ u wielu dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. W dwóch kluczowych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, międzynarodowych badaniach, porównujących apiksaban w dawce 2,5 mg, podawanej doustnie dwa razy na dobę (4 236 pacjentów) z enoksaparyną w dawce 40 mg raz na dobę (4 228 pacjentów), zrandomizowano łącznie 8 464 dorosłych pacjentów. Spośród nich 1 262 pacjentów (618 w grupie apiksabanu) było w wieku co najmniej 75 lat, 1 004 pacjentów (499 w grupie apiksabanu) miało niską masę ciała (≤ 60 kg), 1 495 pacjentów (743 w grupie apiksabanu) miało BMI ≥ 33 kg/m² i 415 pacjentów (203 w grupie apiksabanu) miało umiarkowane zaburzenia czynności nerek.

W badaniu ADVANCE-3 wzięło udział 5 407 dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego, a w badaniu ADVANCE-2 wzięło udział 3 057 pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu kolanowego. Pacjenci otrzymywali apiksaban w dawce 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę, lub enoksaparynę w dawce 40 mg, podskórnie, raz na dobę. Pierwszą dawkę apiksabanu podano 12 do 24 godzin po operacji, natomiast podawanie enoksaparyny rozpoczęto 9 do 15 godzin przed operacją. Zarówno apiksaban, jak i enoksaparynę podawano przez 32-38 dni w badaniu ADVANCE-3 oraz przez 10-14 dni w badaniu ADVANCE-2.

Na podstawie wywiadu chorobowego w badanej populacji pacjentów z badań ADVANCE-3 i ADVANCE-2 (8 464 pacjentów) u 46% osób występowało nadciśnienie tętnicze, u 10% hiperlipidemia, u 9% cukrzyca, a u 8% choroba wieńcowa.

W grupie leczonej apiksabanem wykazano statystyczną przewagę pod względem zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, obejmującego sumę przypadków ŻChZZ/zgonów z dowolnej przyczyny, oraz punktu końcowego o charakterze dużego zdarzenia w przebiegu ŻChZZ, obejmującego proksymalną zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną nieprowadzącą do zgonu i zgon związany z ŻChZZ, w porównaniu z enoksaparyną, u pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (patrz Tabela 5).

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności z kluczowych badań fazy III

Badanie	ADVANCE-3 (biodro)			ADVANCE-2 (kolano)		
Badane leczenie	Apiksaban	Enoksaparyna	Wartość p	Apiksaban	Enoksaparyna	Wartość p
Dawka	2,5 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg podskórnie raz na dobę		2,5 mg doustnie dwa razy na dobę	40 mg podskórnie raz na dobę	
Czas trwania leczenia	35 $\pm$ 3 dni	35 $\pm$ 3 dni		12 $\pm$ 2 dni	12 $\pm$ 2 dni	
Suma przypadków ŻChZZ/zgonu z dowolnej przyczyny						

Liczba zdarzeń/pacjentów	27/1 949	74/1 917	<0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Odsetek zdarzeń	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Ryzyko względne 95% CI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Duże zdarzenia w przebiegu ŻChZZ						
Liczba zdarzeń/pacjentów	10/2 199	25/2 195	0,0107	13/1 195	26/1 199	0,0373
Odsetek zdarzeń	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Ryzyko względne 95% CI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

Częstość występowania punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, obejmujących duże i klinicznie istotne inne niż duże (ang. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM) krwawienie oraz wszystkie krwawienia, była podobna u pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg i enoksaparynę w dawce 40 mg (patrz Tabela 6). Wszystkie kryteria krwawienia obejmowały krwawienie z operowanego miejsca.

Tabela 6: Wyniki dotyczące krwawienia z kluczowych badań fazy III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę 35 ± 3 dni	Enoksaparyna 40 mg, podskórnie, raz na dobę 35 ± 3 dni	Apiksaban 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę 12 ± 2 dni	Enoksaparyna 40 mg, podskórnie, raz na dobę, 12 ± 2 dni
Wszyscy pacjenci otrzymujący lek	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Okres leczenia¹				
Duże	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Zakończone zgonem	0	0	0	0
Duże + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Wszystkie	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Okres leczenia po operacji²				
Duże	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Zakończone zgonem	0	0	0	0
Duże + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Wszystkie	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Wszystkie kryteria krwawienia obejmowały krwawienie z operowanego miejsca

¹ Uwzględniono zdarzenia występujące po podaniu pierwszej dawki enoksaparyny (przed operacją)

² Uwzględniono zdarzenia występujące po podaniu pierwszej dawki apiksabanu (po operacji)

Ogólna częstość występowania działań niepożądanych, takich jak krwawienie, niedokrwistość czy nieprawidłowa aktywność aminotransferaz (np. aktywność AlAT) była liczbowo niższa u pacjentów stosujących apiksaban w porównaniu z enoksaparyną w badaniach II i III fazy po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.

W badaniu dotyczącym alloplastyki stawu kolanowego w planowanym okresie leczenia w grupie apiksabanu stwierdzono 4 przypadki ZP, natomiast w grupie enoksaparyny nie stwierdzono żadnego przypadku. Nie wyjaśniono tej większej liczby przypadków zatorowości płucnej.

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

W programie badań klinicznych (ARISTOTLE: porównanie apiksabanu z warfaryną, AVERROES: porównanie apiksabanu z ASA) zrandomizowano łącznie 23 799 dorosłych pacjentów, z czego 11 927

przydzielono losowo do grupy apiksabanu. Program został opracowany w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka, tj.:

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

Badanie ARISTOTLE

W badaniu ARISTOTLE łącznie 18 201 dorosłych pacjentów zostało zrandomizowanych do podwójnie zaślepionego leczenia apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (lub 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 wynosił 69,1 lat, średni wynik oceny CHADS2 wynosił 2,1, a u 18,9% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

W badaniu tym apiksaban osiągnął statystycznie istotną przewagę pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz Tabela 7) w porównaniu z warfaryną.

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

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

U pacjentów zrandomizowanych 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, testowano z zastosowaniem określonej z góry hierarchicznej strategii testowania w celu kontrolowania ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu. Statystycznie istotną przewagę osiągnięto również w odniesieniu do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, jakimi były duże krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 8). W wyniku poprawy monitorowania INR zaobserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną w odniesieniu do zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze.

Tabela 8: Drugorzędowe punkty końcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9 088 n (%/rok)	Warfaryna N = 9 052 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia związane z krwawieniem				
Duże*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	<0,0001

Zakończone zgonem	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 zdefiniowane zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

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

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

Częstość występowania dużych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego i z odbyticy) wynosiła 0,76% na rok w grupie apiksabanu oraz 0,86% na rok w grupie warfaryny.

Wyniki dotyczące dużych krwawień w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru mózgu lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej badanej populacji.

Badanie AVERROES

W badaniu AVERROES łącznie 5598 dorosłych pacjentów uznanych przez badaczy za niekwalifikujących się do leczenia VKA zostało losowo przydzielonych do leczenia apiksabanem 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 ASA. ASA podawano raz na dobę w dawce 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 wynosił 69,9 lat, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,0, a u 13,6% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

Typowymi przyczynami niezakwalifikowania się do leczenia VKA w badaniu AVERROES były: brak możliwości/niskie prawdopodobieństwo wykonywania oznaczeń INR w wymaganych odstępach czasu (42,6%), odmowa przyjmowania VKA przez pacjenta (37,4%), wynik oceny CHADS₂ = 1 i niezalecenie VKA przez lekarza (21,3%), ryzyko niestosowania się przez pacjenta do instrukcji przyjmowania produktu leczniczego VKA (15,0%) oraz istniejące lub przewidywane trudności w kontaktowaniu się z pacjentem w przypadku konieczności pilnej zmiany dawki (11,7%).

Badanie AVERROES przerwano przedterminowo na podstawie zalecenia niezależnej Komisji Monitorowania Danych, ze względu na uzyskanie wyraźnych dowodów na redukcję częstości występowania udarów mózgu i zatorowości systemowej przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu AVERROES wynosił 1,5% dla apiksabanu i 1,3% dla ASA.

W badaniu tym apiksaban osiągnął statystycznie istotną przewagę pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu, niedokrwinnemu lub nieokreślonymu) i zatorowości systemowej (patrz Tabela 9) w porównaniu z ASA.

Tabela 9: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2 807 n (%/rok)	ASA N = 2 791 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Udar mózgu lub zatorowość systemowa*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	<0,0001
Udar mózgu				
Niedokrwienność 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 stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania dużych krwawień między apiksabanem a ASA (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Zdarzenia związane z krwawieniem u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2 798 n (%/rok)	ASA N = 2 780 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Duże*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Ze skutkiem śmiertelnym, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Wewnątrzczaszkowe, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Duże + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Wszystkie	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

*Duże krwawienie zdefiniowane zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

† Krwawienie istotne klinicznie, inne niż duże

Pacjenci z NVAF z OZW i (lub) poddani PCI

Do badania AUGUSTUS, prowadzonego metodą otwartej próby, randomizowanego, kontrolowanego, z układem czynnikowym 2 na 2, włączono 4614 dorosłych pacjentów z NVAF, u których wystąpił OZW (43%) i (lub) poddanych PCI (56%). Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podstawowe z zastosowaniem inhibitora P2Y12 (klopidogrel: 90,3%) przepisane zgodnie z lokalnymi zasadami postępowania medycznego.

Po upływie nie więcej niż 14 dni od wystąpienia OZW i (lub) przeprowadzenia PCI pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę (2,5 mg dwa razy na dobę, jeśli spełnione zostały co najmniej dwa kryteria zmniejszenia dawki; 4,2% pacjentów otrzymywało mniejszą dawkę) lub VKA albo do grupy otrzymującej ASA (81 mg raz na dobę) lub placebo. Średni wiek wynosił 69,9 roku, u 94% zrandomizowanych pacjentów uzyskano wynik >2 w skali CHA₂DS-VASc, a u 47% uzyskano wynik >3 w skali HAS-BLED. U pacjentów zrandomizowanych do grupy VKA odsetek czasu, w którym wskaźnik INR utrzymywał się w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2-3) wynosił 56%, przy czym odsetek czasu, w którym wskaźnik INR znajdował się poniżej TTR, wynosił 32%, a odsetek czasu, w którym wskaźnik INR

znajdował się powyżej TTR, wynosił 12%.

Pierwszorzędownym celem badania AUGUSTUS była ocena bezpieczeństwa, przy czym pierwszorzędownym punktem końcowym było duże krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie CRNM. W porównaniu apiksabanu z VKA pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, którym było duże krwawienie lub krwawienie CRNM według kryteriów ISTH w miesiącu 6, wystąpił u 241 (10,5%) i 332 (14,7%) pacjentów odpowiednio w grupie apiksabanu oraz w grupie VKA (HR=0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; dwustronna wartość $p < 0,0001$ dla nie gorszej skuteczności i $p < 0,0001$ dla przewagi). W przypadku VKA dodatkowe analizy przeprowadzone w podgrupach wyodrębnionych według TTR wykazały, że największy odsetek krwawień był związany z najniższym kwartylem TTR. Odsetek krwawień był podobny w grupie otrzymującej apiksaban i grupie z najwyższym kwartylem TTR.

W porównaniu ASA z placebo pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, którym było duże krwawienie lub krwawienie CRNM według kryteriów ISTH w miesiącu 6, wystąpił u 367 (16,1%) i 204 (9,0%) pacjentów odpowiednio w grupie ASA oraz w grupie 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 CRNM 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 CRNM wystąpiły odpowiednio u 208 (18,5%) pacjentów w grupie ASA i 122 w grupie placebo (10,8%).

Inne efekty leczenia oceniano jako drugorzędowny cel badania, przy zastosowaniu złożonych punktów końcowych.

W porównaniu apiksabanu z VKA złożony punkt końcowy obejmujący zgon lub ponowną hospitalizację, wystąpił u 541 (23,5%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 632 (27,4%) pacjentów w grupie otrzymującej VKA. Złożony punkt końcowy obejmujący zgon lub epizod niedokrwieny (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica w stencie lub pilna rewaskularyzacja) wystąpił u 170 (7,4%) i 182 (7,9%) pacjentów odpowiednio w grupie apiksabanu i w grupie VKA.

W porównaniu ASA z placebo złożony punkt końcowy obejmujący zgon lub ponowną hospitalizację, wystąpił u 604 (26,2%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 569 (24,7%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Złożony punkt końcowy obejmujący zgon lub epizod niedokrwieny (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica w stencie lub pilna rewaskularyzacja) wystąpił u 163 (7,1%) i 189 (8,2%) pacjentów odpowiednio w grupie ASA i w grupie placebo.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Do wieloośrodkowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania EMANATE włączono 1500 dorosłych pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej doustnych leków przeciwzakrzepowych lub otrzymali je w czasie krótszym niż 48 godzin i których zakwalifikowano do kardiowersji z powodu NVAf. Pacjentów randomizowano 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, 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 (331 pacjentów otrzymało dawkę 10 mg, a 11 pacjentów dawkę 5 mg).

W grupie otrzymującej apiksaban ($n=753$) nie wystąpiły udary mózgu (0%), a w grupie otrzymującej heparynę i (lub) VKA udar mózgu wystąpił u 6 pacjentów (0,80%) ($n = 747$; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64). Zgon z dowolnej przyczyny wystąpił u 2 pacjentów (0,27%) w grupie apiksabanu oraz u 1 pacjenta (0,13%) w grupie heparyny i (lub) VKA. Nie odnotowano 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.

To badanie eksploracyjne wykazało porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu oraz heparyny i (lub) VKA przed kardiowersją.

Leczenie ŻŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP

Program badań klinicznych z udziałem osób dorosłych (AMPLIFY: apiksaban w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną, AMPLIFY-EXT: apiksaban w porównaniu z placebo) zaprojektowano w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w leczeniu ŻŻG i (lub) ZP (AMPLIFY), a także w przedłużonej terapii w zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i (lub) ZP po 6 do 12 miesiącach leczenia przeciwzakrzepowego ŻŻG i (lub) ZP (AMPLIFY-EXT). Oba badania były randomizowanymi, prowadzonymi w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, międzynarodowymi badaniami z udziałem pacjentów z objawową proksymalną ŻŻG lub objawową ZP. Wszystkie kluczowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności były oceniane przez niezależną zaślepioną komisję.

Badanie AMPLIFY

W badaniu AMPLIFY łącznie 5395 dorosłych pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy leczenia apiksabanem w dawce 10 mg, dwa razy na dobę, doustnie, przez 7 dni, a następnie apiksabanem w dawce 5 mg, dwa razy na dobę, doustnie, przez 6 miesięcy, lub enoksaparyną w dawce 1 mg/kg mc., dwa razy na dobę, podskórnie, przez co najmniej 5 dni (do czasu uzyskania INR ≥ 2) i warfaryną (docelowo zakres INR 2,0-3,0), doustnie, przez 6 miesięcy.

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

U pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia warfaryną średnia wartość procentowa czasu w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2,0-3,0) wynosiła 60,9. Dla apiksabanu wykazano redukcję częstości występowania nawrotowej objawowej ŻChZZ lub zgonów związanych z ŻChZZ dla różnych poziomów TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartylu przedziału TTR w danym ośrodku ryzyko względne dla apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną wynosiło 0,79 (95% CI, 0,39, 1,61).

W badaniu wykazano, że apiksaban jest co nie mniej skuteczny w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną pod względem złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była zweryfikowana nawrotowa, objawowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon związany z ŻChZZ (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2 609 n (%)	Enoksaparyna/warfaryna N=2 635 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
ŻŻG	20 (0,7)	33 (1,2)	
ZP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Zgon związany z ŻChZZ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)

ŻChZZ, zgon związany z ŻChZZ lub duże krwawienie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)
--	----------	-----------	-------------------

* Nie mniej skuteczny w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną (wartość $p < 0,0001$)

Skuteczność apiksabanu w początkowym leczeniu ŻChZZ była zbliżona pomiędzy pacjentami leczonymi z powodu ZP [ryzyko względne 0,9; 95% CI (0,5, 1,6)] lub ZZG [ryzyko względne 0,8; 95% CI (0,5, 1,3)]. Skuteczność we wszystkich podgrupach, w tym w podgrupach wyodrębnionych według wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI), czynności nerek, stopnia ciężkości ocenianej ZP, lokalizacji zakrzepu w ZZG i wcześniejszego pozajelitowego podawania heparyny była na ogół zbliżona.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było duże krwawienie. W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną pod względem pierwszorzędownego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania [ryzyko względne 0,31; 95% przedział ufności (0,17; 0,55), wartość $P < 0,0001$] (patrz Tabela 12).

Tabela 12: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY

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

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 2482 dorosłych pacjentów zostało zrandomizowanych do leczenia apiksabanem

w dawce 2,5 mg, dwa razy na dobę, doustnie, apiksabanem w dawce 5 mg, dwa razy na dobę, doustnie lub placebo, przez 12 miesięcy, po ukończeniu 6 do 12 miesięcy wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego. Spośród nich 836 pacjentów (33,7%) uczestniczyło w badaniu AMPLIFY przed włączeniem do badania AMPLIFY-EXT.

Średni wiek pacjentów wynosił 56,7 lat, a u 91,7% zrandomizowanych pacjentów wystąpiły niesprowokowane epizody ŻChZZ.

W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę obu dawek apiksabanu w porównaniu z placebo pod względem pierwszorzędownego punktu końcowego, którym była nawrotowa ŻChZZ (ZZG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 13).

Tabela 13: 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) [‡]
ZZG*	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- naczyniow ych	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
ZZG niezakończona zgonem†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
ZP niezakończona 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 ZZG, a następnie ZP, zgłaszano tylko ZZG)

† 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 w podgrupach wyodrębnionych według wieku, płci, BMI i czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było duże krwawienie w okresie leczenia. W badaniu częstość występowania dużego krwawienia dla obu 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 w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę i otrzymującymi placebo (patrz Tabela 14).

Tabela 14: 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 z placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo
		n (%)			

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

Zweryfikowane 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 żyłnej 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 z aktywną kontrolą oceniającym apiksaban 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 dnia życia 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 otrzymywali standardowe leczenie przeciwzakrzepowe przez okres do 14 dni (średni (SD) czas trwania standardowego leczenia przeciwzakrzepowego przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku wynosił 4,8 (2,5) dnia, a u 92,3% pacjentów leczenie rozpoczęło w okresie ≤ 7 dni). Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej odpowiednią dla wieku postać apiksabanu (dawki dostosowane do masy ciała odpowiadające dawce nasycającej 10 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 5 mg dwa razy na dobę u dorosłych) lub standardowe leczenie. U pacjentów w wieku od 2 do <18 lat standardowe leczenie obejmowało heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz), heparyny niefrakcjonowane (HNF) lub antagonistów witaminy K (VKA). U pacjentów w wieku od 28 dni do <2 lat standardowe leczenie będzie ograniczone do heparyn (HNF lub HDCz). 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, którzy zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej apiksaban, mieli możliwość kontynuowania leczenia apiksabanem przez dodatkowe 6 do 12 tygodni w fazie kontynuacyjnej. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący wszystkie potwierdzone obrazowo i rozpoznane przypadki zarówno objawowej, jak i bezobjawowej nawracającej ŻChZZ oraz zgonów związanych z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w żadnej z grup terapeutycznych nie wystąpił zgon związany z ŻChZZ. Łącznie u 4 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 2 (2,8%) pacjentów w grupie standardowego leczenia wystąpiło co najmniej 1 zweryfikowane objawowe lub bezobjawowe nawracające zdarzenie ŻChZZ.

Mediana czasu ekspozycji u 143 leczonych pacjentów w grupie leczonej apiksabanem wyniosła 84,0 dni. Ekspozycja przekroczyła 84 dni u 67 (46,9%) pacjentów. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa, obejmujący łącznie duże krwawienie i krwawienie CRNM, zaobserwowano u 2 (1,4%) pacjentów otrzymujących apiksaban w porównaniu z 1 (1,4%) pacjentem otrzymującym standardowe leczenie, przy czym wartość RR wyniosła 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 oraz u 21 (29,6%) pacjentów w grupie standardowego leczenia, przy czym wartość RR wyniosła 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Duże krwawienie zdefiniowano jako krwawienie spełniające co najmniej jedno z następujących

kryteriów: a (i) krwawienie prowadzące do zgonu; (ii) klinicznie jawne krwawienie związane ze zmniejszeniem stężenia Hgb 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 spełniające jedno lub oba z poniższych kryteriów: (i) krwawienie jawne, z powodu którego podawany jest produkt krwio pochodny i którego nie można bezpośrednio przypisać chorobie podstawowej pacjenta oraz (ii) krwawienie wymagające interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu przywrócenia hemostazy, z wyjątkiem oddziałów operacyjnych.

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

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

Odnotowano 3 zgony w grupie otrzymującej apiksaban i 1 zgon w grupie standardowego leczenia; wszystkie te zgony zostały uznane przez badacza za niezwiązane z leczeniem. Żaden z tych zgonów nie był spowodowany ŻChZZ ani epizodem krwawienia według oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję ds. weryfikacji zdarzeń.

Baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży jest oparta na badaniu CV185325 dotyczącym leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ, uzupełnionym o badanie PREVAPIX-ALL i badanie SAXOPHONE dotyczące pierwotnej profilaktyki ŻChZZ oraz badanie CV185118 dotyczące stosowania pojedynczej dawki. Dane 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 lub chłoniakiem limfoblastycznym (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL, ang. lymphoblastic lymphoma, LL)

W badaniu PREVAPIX-ALL łącznie 512 pacjentów w wieku ≥ 1 do <18 lat z nowo rozpoznaną ALL lub LL, poddawanych chemioterapii indukcyjnej w postaci asparaginazy podawanej poprzez założony na stałe centralny dostęp żylny, przydzielono losowo 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 15). Apiksaban podawano w postaci tabletki 2,5 mg, tabletki 0,5 mg lub roztworu doustnego 0,4 mg/mL. Mediana czasu trwania ekspozycji w grupie otrzymującej apiksaban wynosiła 25 dni.

Tabela 15: Dawkowanie apiksabanu w badaniu PREVAPIX-ALL

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był złożony punkt końcowy

obejmujący zweryfikowaną objawową i bezobjawową, niezakończoną zgonem zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zakrzepicę zatok żylnych mózgu i zgon spowodowany żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Wystąpienie pierwszorzędnego 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 weryfikowano zgodnie z kryteriami ISTH.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, którym było duże krwawienie, wystąpił u 0,8% pacjentów w każdej grupie leczenia. Krwawienie CRNM wystąpiło u 11 pacjentów (4,3%) w grupie otrzymującej apiksaban i u 3 pacjentów (1,2%) w grupie standardowego leczenia. 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 otrzymującej apiksaban (14,5%) i u 20 pacjentów (7,8%) w grupie standardowego leczenia.

Zapobieganie chorobie zakrzepowo-zatorowej 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 otrzymywali apiksaban lub standardową profilaktykę przeciwzakrzepową z zastosowaniem antagonisty witaminy K lub heparyny drobnocząsteczkowej. 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 16). Apiksaban podawano w postaci tabletki 5 mg, tabletki 0,5 mg lub roztworu doustnego 0,4 mg/mL. Średni czas trwania ekspozycji w grupie otrzymującej apiksaban wynosił 331 dni.

Tabela 16: Dawkowanie apiksabanu w badaniu SAXOPHONE

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
6 do <9 kg	1 mg dwa razy na dobę
9 do <12 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
12 do <18 kg	2 mg dwa razy na dobę
18 do <25 kg	3 mg dwa razy na dobę
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, 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 otrzymującej leczenie standardowe. Częstość występowania drugorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, obejmujących zweryfikowane duże krwawienie, krwawienie CRNM oraz wszystkie przypadki krwawienia, była podobna w obu grupach leczenia. Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, którym było przerwanie stosowania leku z powodu zdarzenia niepożądanego, nietolerancji lub krwawienia, zgłoszono u 7 (5,6%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 1 (1,6%) pacjenta w grupie standardowego leczenia. U żadnego pacjenta w żadnej grupie leczenia nie stwierdzono zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. W żadnej grupie leczenia nie odnotowano zgonów.

Badanie to opracowano prospektywnie pod kątem opisowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ze względu na spodziewaną niską częstość choroby zakrzepowo-zatorowej i krwawień w tej populacji. Ze względu na obserwowaną niską częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej w tym badaniu nie można było jednoznacznie ustalić stosunku korzyści do ryzyka.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego apiksaban w jednej lub kilku podgrupach dzieci i młodzieży dotyczących leczenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (informacje dotyczące zastosowania produktu 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 jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie (C_{max}) występuje 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie produktu leczniczego podczas posiłku nie wpływa na AUC ani C_{max} apiksabanu w dawce 10 mg. Apiksaban można przyjmować niezależnie od posiłków.

Apiksaban wykazuje farmakokinetykę liniową, a ekspozycja na lek rośnie proporcjonalnie do wzrostu dawki dla dawek doustnych do 10 mg. Apiksaban w dawkach ≥ 25 mg wykazuje wchłanianie ograniczane przez rozpuszczanie produktu i obniżoną dostępność biologiczną. Parametry ekspozycji na apiksaban wykazują niską lub umiarkowaną zmienność, co prowadzi do zmienności międzypersonicznej i wewnątrzpochodniczej wynoszącej odpowiednio ~20% CV (współczynnik zmienności) i ~30% CV.

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

Po doustnym podaniu 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg z 30 g musu jabłkowego wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 21% i 16% niższe w porównaniu z podaniem 2 całych tabletek 5 mg. Zmniejszenie ekspozycji nie jest uważane za istotne klinicznie.

Po podaniu rozkruszonej tabletki apiksabanu 5 mg w sporządzonej z 60 mL G5W zawiesinie podanej przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, ekspozycja była zbliżona do ekspozycji obserwowanej w innych badaniach klinicznych z udziałem 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 badaniach można odnieść do mniejszych dawek apiksabanu.

Dzieci i młodzież

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

Dystrybucja

U osób dorosłych wiązanie leku z białkami w osoczu wynosi około 87%. Objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi około 21 litrów.

Brak danych dotyczących wiązania apiksabanu z białkami osocza dla populacji dzieci i młodzieży.

Metabolizm i eliminacja

Apiksaban ma liczne drogi eliminacji. Z podanej dawki apiksabanu u dorosłych około 25% było wydalone w postaci metabolitów, z których większość stwierdzono w kale. U dorosłych, wydalenie apiksabanu przez nerki stanowi około 27% klirensu całkowitego. W badaniach klinicznych i nieklinicznych obserwowano dodatkowo wydalenie produktu odpowiednio z żółcią i bezpośrednie wydalenie 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 biotransformacji są O-demetylacja i hydroksylacja grupy 3-oksopiperidynowej. 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 na raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) stężenia w osoczu były większe niż u młodszych pacjentów, przy czym średnie wartości AUC były o około 32% większe i nie stwierdzono różnic w C_{max} .

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) wartość AUC apiksabanu zwiększyła się o 36%, gdy pojedynczą dawkę 5 mg apiksabanu podano bezpośrednio po hemodializie, w porównaniu z wartością obserwowaną u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Hemodializa rozpoczęta dwie godziny po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14% u tych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, co odpowiada wartości klirensu dializacyjnego apiksabanu wynoszącej 18 mL/min. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym w przypadku przedawkowania apiksabanu.

U dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat ciężką niewydolność nerek definiuje się jako szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) poniżej 30 mL/min/1,73 m² pc. (ang. *estimated glomerular filtration rate*, BSA). W badaniu CV185325 u pacjentów w wieku poniżej 2 lat wartości progowe definiujące ciężkie zaburzenia czynności nerek według płci i wieku pourodzeniowego podsumowano w Tabeli 17 poniżej; każdy próg odpowiada eGFR <30 mL/min/1,73 m² pc. u pacjentów w wieku ≥ 2 lat.

Tabela 17: Progi kwalifikowalności eGFR w badaniu CV185325

Wiek pourodzeniowy (płeć)	Zakres referencyjny GFR (mL/min/1,73 m ²)	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 Schwartz'a 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 zdefiniowano jako wartość eGFR <30% 1 odchylenia standardowego (SD) poniżej zakresu referencyjnego GFR dla wieku i płci. Wartości progowe dla pacjentów w wieku <2 lat odpowiadają wartości eGFR <30 mL/min/1,73 m², co stanowi konwencjonalną definicję ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów w wieku >2 lat.

Dzieci i młodzież ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego ≤ 55 mL/min/1,73 m² nie brali udziału w badaniu CV185325, chociaż do badania kwalifikowali się pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 30 do <60 mL/min/1,73 m² pc.). Na podstawie danych uzyskanych u osób dorosłych i ograniczonych danych uzyskanych u wszystkich dzieci i młodzieży leczonych apiksabanem, nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się

stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu porównującym 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 5 punktów (n=6) i 6 punktów (n=2), w klasie A w skali Childa-Pugha, 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, 7 punktów (n=6) i 8 punktów (n=2), w klasie B skali Childa-Pugha, z 16 zdrowymi osobnikami kontrolnymi, nie stwierdzono zmian farmakokinetyki i farmakodynamiki pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg 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 osób zdrowych.

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

Płeć

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

Nie badano różnic właściwości 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 osobnikami rasy białej/kaukaskiej, azjatyckiej oraz czarnej/Afroamerykanami. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów otrzymujących apiksaban były zasadniczo zgodne z wynikami badań fazy I.

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% niższą ekspozycją na apiksaban, a masa ciała <50 kg wiązała się z około o 30% wyższą ekspozycją, w porównaniu z pacjentami o masie ciała 65-85 kg.

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

U dorosłych zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (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 aktywnością anty-Xa najlepiej opisywał model liniowy. Zależność PK/PD obserwowana u pacjentów była zgodna z zależnością obserwowaną u osób zdrowych.

Podobnie wyniki oceny zależności PK/PD apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują na liniową zależność pomiędzy stężeniem apiksabanu a AXA. Jest to zgodne z udokumentowaną wcześniej 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 szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Główne działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym były związane z farmakodynamicznym działaniem apiksabanu na parametry krzepnięcia krwi. W badaniach toksyczności zaobserwowano tendencję w kierunku nieznacznego krwawienia lub brak 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.

W mleku szczurzym stwierdzono wysoki stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki (C_{max} około 8, AUC około 30), prawdopodobnie w wyniku aktywnego transportu do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokryształiczna (typ 102)

Kroskarmeloza sodowa

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery z folii Aluminium/OPA/PVC/Aluminium lub blister z folii PVC/PVDC/Aluminium. Blistery i ulotka dla pacjenta pakowane są w tekturowe pudełko.

Opakowanie zawiera 20 lub 60 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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