

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apixaban Medical Valley, 5 mg, tabletki powlekane.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg apiksabanu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana o mocy 5 mg zawiera 103 mg laktozy (w postaci bezwodnej i jednowodnej) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Różowe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 10 x5 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Dorośli

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

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

##### Dzieci i młodzież

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

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

### *Zmniejszenie dawki*

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

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

### Leczenie ZŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP (leczenie ŻChZZ) u osób dorosłych

Zalecana dawka apiksabanu do leczenia ostrej ZŻG oraz leczenia ZP wynosi 10 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, przyjmowane doustnie, dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi wytycznymi medycznymi, krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie).

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

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

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

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

### Leczenie ŻChZZ oraz 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 początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży opiera się na dawkowaniu zależnym od masy ciała. Zalecana dawka apiksabanu u dzieci i młodzieży o masie ciała  $\geq 35$  kg jest przedstawiona w Tabeli 2.

**Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu ŻChZZ i zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży o masie ciała  $\geq 35$  kg**

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

Apixaban Medical Valley, tabletki powlekane, nie są odpowiednie dla dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 35 kg. W przypadku tych pacjentów należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą apiksabanu w postaci granulatu w kapsułkach do otwierania oraz apiksabanu w postaci granulatu powlekanego w saszetkach.

W oparciu o wytyczne dotyczące leczenia ŻChZZ w populacji dzieci i młodzieży, całkowity czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

#### Pominięcie dawki u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po zauważeniu i można ją przyjąć razem z dawką wieczorną. Pomiętą dawkę wieczorną można przyjąć tylko tego samego wieczoru, pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Pacjent powinien kontynuować przyjmowanie regularnej dawki dwa razy na dobę zgodnie z zaleceniami od następnego dnia.

#### Zmiana leczenia

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

*Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt leczniczy Apixaban Medical Valley*  
U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (ang. *vitamin K antagonist, VKA*), przy zmianie leczenia na produkt leczniczy Apixaban Medical Valley, należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Apixaban Medical Valley, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie  $< 2$ .

#### *Zmiana leczenia z produktu leczniczego Apixaban Medical Valley na VKA*

W przypadku zmiany leczenia z produktu leczniczego Apixaban Medical Valley na leczenie VKA, produkt leczniczy Apixaban Medical Valley należy nadal podawać pacjentom przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania produktu leczniczego Apixaban Medical Valley z leczeniem VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu leczniczego Apixaban Medical Valley. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Apixaban Medical Valley z leczeniem VKA należy kontynuować do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie  $\geq 2$ .

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek

##### *Dorośli pacjenci*

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

- w leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP (leczenie ŻChZZ), nie ma konieczności 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  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromole/L) w powiązaniu z wiekiem  $\geq 80$  lat lub masą ciała  $\leq 60$  kg, zmniejszenie dawki jest konieczne (patrz wyżej podpunkt Zmniejszenie dawki). Przy braku innych kryteriów wymagających zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała) nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

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

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

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 mL/minutę oraz 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 dorosłych pacjentów i ograniczonych danych dotyczących dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2), nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Apiksaban nie jest zalecany u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

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

#### Masa ciała

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

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

Podawanie apiksabanu dzieciom i młodzieży opiera się na schemacie dawkowania ustalonym na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2).

#### Płeć

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

### Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej (NVAF)

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

### Pacjenci poddawani kardiowersji

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

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

Pacjentom rozpoczynającym leczenie apiksabanem, przed wykonaniem kardiowersji należy podawać 5 mg apiksabanu dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek), aby zapewnić odpowiedni poziom antykoagulacji (patrz punkt 5.1). Jeśli pacjent spełnia kryteria zmniejszenia dawki, należy ją zmniejszyć do 2,5 mg apiksabanu dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek) (patrz podpunkty powyżej „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek”).

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

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

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

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

### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ. Brak jest danych dotyczących noworodków i innych wskazań (patrz również punkt 5.1). Dlatego produkt leczniczy Apixaban Medical Valley nie jest zalecany do stosowania u noworodków oraz dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat w zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej. Obecnie dostępne dane dotyczące zapobiegania chorobie zakrzepowo-zatorowej opisano w punkcie 5.1, ale nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Podanie doustne

Produkt leczniczy Apixaban Medical Valley należy przyjmować popijając wodą, niezależnie od posiłku.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki produktu leczniczego Apixaban Medical Valley i sporządzić zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze glukozy (G5W) lub w soku jabłkowym bądź wymieszać z mussem jabłkowym i podać natychmiast doustnie (patrz punkt 5.2). Można również rozkruszyć tabletki produktu leczniczego Apixaban Medical Valley i sporządzić zawiesinę w 60 mL wody lub G5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (patrz punkt 5.2).

Rozkruszone tabletki produktu leczniczego Apixaban Medical Valley pozostają stabilne 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 przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli jest uważany za istotny czynnik ryzyka wystąpienia dużego krwawienia. Może to obejmować występujące aktualnie lub ostatnio owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych o wysokim ryzyku krwawienia, niedawne urazy mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub duże nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (ang. *unfractionated heparin*, UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatranu eteksylan itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2), sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego, albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Ryzyko krwawienia

Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących apiksaban pod kątem objawów krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jego stosowania w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwotoku. W razie wystąpienia dużego krwotoku, podawanie apiksabanu należy przerwać (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny (patrz punkt 5.1).

Dla pacjentów dorosłych dostępny jest swoisty lek antagonizujący (andeksanet alfa) odwracający działanie farmakodynamiczne apiksabanu. Jednak nie ustalono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie koncentratów

kompleksu protrombiny (ang. *prothrombin complex concentrate*, PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Brak jest jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktów zawierających 4-czynnikowe PCC, w celu zahamowania krwawienia, u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych osób, którzy otrzymali 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 przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy.

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

U pacjentów z migotaniem przedsionków oraz będących w stanie uzasadniającym stosowanie pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej należy przeprowadzić szczegółową ocenę potencjalnych korzyści w porównaniu do możliwych zagrożeń przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i produktu leczniczego Apixaban Medical Valley.

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

Badanie kliniczne obejmowało pacjentów z migotaniem przedsionków oraz OZW i (lub) poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary interventions*, PCI), u których planowany okres leczenia inhibitorem P2Y<sub>12</sub>, w skojarzeniu z ASA albo bez jednoczesnego podawania ASA, oraz doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (apiksabanem lub antagonistami witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*, VKA)) wynosił 6 miesięcy. Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie ASA u pacjentów leczonych apiksabanem zwiększa ryzyko dużego krwawienia zdefiniowanego według kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) lub krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże (ang. *clinically relevant non-major*, CRNM) z 16,4% w skali roku do 33,1% w skali roku (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po ostrym zespole wieńcowym, bez migotania przedsionków, ale 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  $\leq 165$  mg na dobę

## Stosowanie produktów leczniczych o działaniu trombolitycznym w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego

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

### Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, z migotaniem przedsionków lub bez niego. Z tego względu 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 antykoagulantów o działaniu bezpośrednim (ang. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), w tym apiksabanu, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko  $\beta$ 2-glikoproteinie I) leczenie z zastosowaniem DOAC może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych w porównaniu z leczeniem antagonistami witaminy K.

### Zabiegi chirurgiczne i zabiegi inwazyjne

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

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

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

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

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

### Tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego

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



### Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe

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

Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania apiksabanu u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub zewnątrzoponowym. Jeżeli istnieje taka potrzeba i w oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki produktu, między podaniem ostatniej dawki apiksabanu a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20-30 godzin (tj. dwukrotność okresu półtrwania leku). Przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę produktu. Następną dawkę apiksabanu można podać nie wcześniej niż po upływie 5 godzin od usunięcia cewnika. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych przeciwzakrzepowych produktów leczniczych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu apiksabanu w obecności blokady centralnej.

Brak danych na temat stosowania cewnika dooponowego lub zewnątrzoponowego u dzieci i młodzieży podczas stosowania apiksabanu. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie apiksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo.

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

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

### Pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być narażeni na duże ryzyko zarówno 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

#### *Dorośli pacjenci*

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu w osoczu są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu

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

W zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) oraz u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromole/L) w wieku  $\geq 80$  lat lub masą ciała  $\leq 60$  kg, należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie powinni oni przyjmować apiksabanu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z ASA u pacjentów w podeszłym wieku z powodu potencjalnie większego ryzyka 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 do stosowania u pacjentów z chorobą wątroby przebiegającą z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

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

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

Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych AlAT/AspAT  $> 2$  x GGN lub stężeniem całkowitej bilirubiny  $\geq 1,5$  x GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym apiksaban należy stosować ostrożnie 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 zarówno cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) oraz glikoproteiny P (P-gp)

Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Wymienione produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie (patrz punkt 4.5) lub więcej w obecności dodatkowych czynników, które zwiększają ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek).

Brak jest danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe silnymi inhibitorami CYP 3A4 jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

#### Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp

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

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

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

Brak danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe silnymi induktorami CYP 3A4 jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

#### Parametry laboratoryjne

Zgodnie z oczekiwaniami, w związku z mechanizmem działania apiksabanu, produkt ten wpływa na wyniki badań krzepnięcia (np. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)). Zmiany obserwowane w badaniach krzepnięcia po oczekiwanej dawce leczniczej były małe i wykazywały dużą zmienność (patrz punkt 5.1).

#### Informacje dotyczące substancji pomocniczych

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

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Inhibitory CYP3A4 i P-gp

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

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

Przypuszcza się, że 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. Podczas jednoczesnego

podawania apiksabanu z substancjami, które nie są silnymi inhibitorami CYP3A4 ani P-gp, nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu. Na przykład diltiazem (w dawce 360 mg raz na dobę), uznawany za 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 zwiększenia średniego AUC i 1,6-krotnego zwiększenia  $C_{max}$  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 zarówno CYP3A4 jak i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC apiksabanu o około 54% i  $C_{max}$  apiksabanu o 42%. Jednoczesne stosowanie apiksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem lub zielem dziurawca) może także prowadzić do zmniejszenia stężenia apiksabanu w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki apiksabanu w trakcie stosowania takich produktów leczniczych, jednak w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP, apiksaban należy stosować z ostrożnością w przypadku jednoczesnego leczenia silnymi induktorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym apiksaban nie jest zalecany w leczeniu ZZG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

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

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia, jednoczesne leczenie jakimikolwiek innymi lekami przeciwzakrzepowymi jest przeciwwskazane, z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy niefrakcjonowana heparyna (UFH) jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków (patrz punkt 4.3).

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

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

Apiksaban podawany jednocześnie z kłopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub w skojarzeniu z kłopidogrelem 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 powodował istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia lub dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wyników badań krzepnięcia (PT, INR i APTT) było spójne z działaniem apiksabanu stosowanego w monoterapii.

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

Pomimo tych obserwacji, u niektórych osób po podawaniu produktów przeciwplatekowych jednocześnie z apiksabanem można zaobserwować bardziej wyraźną odpowiedź farmakodynamiczną. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z lekami SSRI lub SNRI, NLPZ, ASA i (lub) inhibitorami P2Y<sub>12</sub>, ponieważ te produkty lecznicze zwykle zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (takimi, jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, dipirydamol, dekstran lub sulfpirazon) albo lekami trombolitycznymi jest ograniczone. Ponieważ leki te zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z apiksabanem (patrz punkt 4.4).

W badaniu CV185325 nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych przypadków krwawienia u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce  $\leq 165$  mg na dobę.

#### Inne stosowane jednocześnie leczenie

Nie obserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych, gdy apiksaban podawano jednocześnie z atenololem lub famotydyną. Jednoczesne podawanie apiksabanu w dawce 10 mg z atenololem w dawce 100 mg nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu. Po jednoczesnym podaniu tych dwóch produktów leczniczych średnie AUC i C<sub>max</sub> apiksabanu były o 15% i 18% mniejsze niż po podaniu samego apiksabanu. Jednoczesne podanie 10 mg apiksabanu i 40 mg famotydyny nie wpływało na AUC i C<sub>max</sub> 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 lub CYP3A4 (IC<sub>50</sub> > 45  $\mu$ M) i wywierał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 (IC<sub>50</sub> > 20  $\mu$ M). Apiksaban w stężeniu do 20  $\mu$ M nie indukował aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Z tego powodu nie należy oczekiwać wpływu apiksabanu na klirens metaboliczny jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez te enzymy. Apiksaban nie jest istotnym inhibitorem P-gp.

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

#### *Digoksyna*

Jednoczesne podawanie apiksabanu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny (w dawce 0,25 mg raz na dobę), substratu P-gp, nie wpływało na AUC ani C<sub>max</sub> digoksyny. Dlatego apiksaban nie hamuje transportu substratu, w którym pośredniczy P-gp.

#### *Naproksen*

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i naproksenu (500 mg), powszechnie stosowanego NLPZ, nie wywierało żadnego wpływu na AUC ani C<sub>max</sub> naproksenu.

#### *Atenolol*

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

#### Węgiel aktywny

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

## Dzieci i młodzież

Badania interakcji nie zostały przeprowadzone u dzieci i młodzieży.

Wyżej wymienione dane dotyczące interakcji uzyskano u osób dorosłych, a ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 należy wziąć pod uwagę w przypadku populacji dzieci i młodzieży.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

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

#### Karmienie piersią

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

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

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania apiksabanu u osób dorosłych zostało sprawdzone w 4 badaniach klinicznych fazy III z udziałem ponad 15 000 pacjentów: ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) i u ponad 4000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji odpowiednio 1,7 lat i 221 dni (patrz punkt 5.1).

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil działań niepożądanych wraz z częstością występowania według wskazania przedstawiono w Tabeli 3).

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

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  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) dla zapobiegania niezastawkowemu migotaniu przedsionków (NVAF), zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych oraz dla leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz zapobiegania nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat.

Częstość występowania działań niepożądanych, podana w Tabeli 3 u dzieci i młodzieży, pochodzi z badania CV185325, w którym pacjenci otrzymywali apiksaban w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zapobieganiu nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

**Tabela 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka</b>	<b>Leczenie ZŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP (leczenie ŻChZZ) u dorosłych pacjentów</b>	<b>Leczenie ŻChZZ oraz zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			
Niedokrwistość	Często	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Niezbyt często	Niezbyt często	Często‡
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często*	Często
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Krwotok śródmózgowy†	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia oka</i>			
Krwotok w obrębie oka (w tym krwotok spojówkowy)	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			
Krwotok, krwiak	Często	Często	Często
Niedociśnienie	Często	Niezbyt często	Często

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka</b>	<b>Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP (leczenie ŻChZZ) u dorosłych pacjentów</b>	<b>Leczenie ŻChZZ oraz zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat</b>
tętnicze (w tym okołozabiegowe)			
Krwotok śródbrzuszny	Niezbyt często	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			
Krwawienie z nosa	Często	Często	Bardzo często
Krwiopłucie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwotok w obrębie układu oddechowego	Rzadko	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
Nudności	Często	Często	Często
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często	Częstość nieznana
Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwotok z jamy ustnej	Niezbyt często	Często	Częstość nieznana
Obecność świeżej krwi w kale	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwotok z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Często	Często	Często
Krwotok zaotrzewnowy	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	Często



<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka</b>	<b>Leczenie ZŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP (leczenie ŻChZZ) u dorosłych pacjentów</b>	<b>Leczenie ŻChZZ oraz zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat</b>
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylu transferazy	Często	Często	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Wysypka skórna	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
Krwotok w obrębie mięśni	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			
Krwimocz	Często	Często	Często
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego	Niezbyt często	Często	Bardzo często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>			
Krwawienie w miejscu podania leku	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Badania diagnostyczne</i>			
Dodatni wynik badania na krew utajoną	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>			
Słuczenie	Często	Często	Często
Krwotok pooperacyjny (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka</b>	<b>Leczenie ZŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP (leczenie ŻChZZ) u dorosłych pacjentów</b>	<b>Leczenie ŻChZZ oraz zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat</b>
z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwotok w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwotok z miejsca nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwotok śródoperacyjny			
Krwotok urazowy	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

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

† Termin „krwotok śródmózgowy” odnosi się do wszelkich krwotoków śródczaszkowych lub wewnątrzrdzeniowych (np. 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.

Zastosowaniu apiksabanu może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub nasilenia krwawienia (patrz punkty 4.4. i 5.1).

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo apiksabanu badano w jednym badaniu klinicznym fazy I oraz trzech badaniach fazy II/III, obejmujących 970 pacjentów. Spośród tych pacjentów 568 pacjentów otrzymało jedną lub więcej dawek apiksabanu, z czego średni okres ekspozycji wynosił odpowiednio 1, 24, 331 i 80 dni (patrz punkt 5.1). Pacjenci otrzymywali dawki apiksabanu dostosowane do masy ciała i w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do wieku.

Ogólnie, profil bezpieczeństwa apiksabanu u pacjentów w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat był podobny do profilu u dorosłych pacjentów i był ogólnie spójny w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy (patrz Tabela 3, w celu zapoznania się z profilem działań niepożądanych i częstością występowania według wskazania).

U dzieci i młodzieży, częściej niż u dorosłych pacjentów leczonych apiksabanem zgłaszano następujące działania niepożądane: krwawienie z nosa (bardzo często), nieprawidłowe krwawienie z pochwy (bardzo często), nadwrażliwość i anafilaksja (często), świąd (często), niedociśnienie tętnicze (często), obecność świeżej krwi w kale (często), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (często), łysienie (często) i krwawienie po zabiegu (często). Kategoria częstości tych działań była taka sama jak u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w ramieniu otrzymującym standardowe leczenie (ang. *standard of care*, SoC); jedynym wyjątkiem było nieprawidłowe krwawienie z pochwy, które zgłaszano jako częste w ramieniu SoC. We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem jednego, zgłaszano 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 do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

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

U zdrowych osób dorosłych, podanie węgla aktywowanego 2 godziny i 6 godzin po zażyciu 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 godziny oraz 6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Zatem, podanie węgla aktywowanego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End-Stage Renal Disease*, ESRD), hemodializa zmniejszyła wartość AUC apiksabanu o 14%. Z tego względu jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym sposobem leczenia przedawkowania apiksabanu.

W sytuacjach, gdy niezbędne jest odwrócenie efektu przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dostępny jest produkt odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa) dla osób dorosłych (patrz punkt 4.4). Można także rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa.

U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych apiksabanu, ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny, było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano apiksaban. Obecnie nie

ma doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę zmodyfikować w oparciu o stopień zmniejszenia krwawienia.

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żyłnej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

#### Działanie farmakodynamiczne

Działania farmakodynamiczne apiksabanu odzwierciedlają mechanizm działania produktu leczniczego (hamowanie czynnika Xa). W wyniku zahamowania czynnika Xa, apiksaban prowadzi do wydłużenia wyników badań krzepnięcia, takich jak czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). U osób dorosłych, zmiany wyników tych badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, są małe i wykazują dużą zmienność. Nie zaleca się używania tych badań dla oceny działania farmakodynamicznego apiksabanu. W teście generacji trombiny, apiksaban zmniejszał endogenny potencjał trombiny będący miarą wytwarzania trombiny w osoczu ludzkim.

Apiksaban wykazuje także działanie hamujące aktywność czynnika Xa, na co wskazuje zmniejszenie aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielu komercyjnych zestawach do oznaczania hamowania aktywności czynnika Xa, jednak wyniki różnią się w zależności od zestawu. Dane z badań klinicznych u osób dorosłych są dostępne tylko dla testu chromogennej heparyny Rotachrom. Działanie hamujące aktywność czynnika Xa wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, osiągając maksymalną wartość w momencie wystąpienia maksymalnego stężenia apiksabanu w osoczu krwi. Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu krwi a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa jest w przybliżeniu liniowa w szerokim zakresie dawek apiksabanu. Wyniki badań apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa (AXA) jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u dorosłych. Potwierdza to udokumentowany mechanizm działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa (FXa).

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

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

	<b>Apiksaban C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apiksaban C<sub>min</sub> (ng/mL)</b>	<b>Apiksaban maksymalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./mL)</b>	<b>Apiksaban minimalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./mL)</b>
Mediana [5.; 95. percentyl]				
<i>Zapobieganie udarowi 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 (leczenie ŻChZZ)</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dwa razy na dobę	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dwa razy na dobę	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Populacja, w której dawka została dostosowana na podstawie 2 z 3 kryteriów zmniejszenia dawki w badaniu ARISTOTLE.

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

#### Dzieci i młodzież

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

W badaniu CV185155 w przedziałach masy ciała od 9 do  $\geq 35$  kg, średnia geometryczna (%CV) 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 średniej geometrycznej (%CV) C<sub>minss</sub> i C<sub>maxss</sub>, wynoszącej 30,3 (22) ng/mL i 80,8 (16,8) ng/mL. Ekspozycje uzyskane w tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży, były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.

W badaniu CV185362 w przedziałach masy ciała od 6 do  $\geq 35$  kg, średnia geometryczna (%CV) AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 67,1 (30,2) ng/mL do 213 (41,7) ng/mL, co odpowiadało średniej geometrycznej (%CV)  $C_{\min}$  i  $C_{\max}$ , wynoszącej 71,3 (61,3) ng/mL i 230 (39,5) ng/mL. Ekspozycje uzyskane w tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży, były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

W przypadku przedziałów masy ciała od 6 do  $\geq 35$  kg w badaniu CV185325 średnia geometryczna (%CV) AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 47,1 (57,2) ng/mL do 146 (40,2) ng/mL, co odpowiadało średniej geometrycznej (%CV)  $C_{\min}$  i  $C_{\max}$ , wynoszącej 50 (54,5) ng/mL i 144 (36,9) ng/mL. Ekspozycje uzyskane w tych przedziałach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży, były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

##### Badanie ARISTOTLE

W badaniu ARISTOTLE zrandomizowano łącznie 18 201 dorosłych pacjentów do grupy podwójnie zaślepionego leczenia apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (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 pacjentów wynosił 69,1 lat, średni wynik oceny CHADS<sub>2</sub> wynosił 2,1; 18,9% pacjentów miało udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz Tabela 5) w porównaniu z warfaryną.

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

	<b>Apiksaban N = 9120 n (%/rok)</b>	<b>Warfaryna N = 9081 n (%/rok)</b>	<b>Współczynnik ryzyka (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
Udar mózgu lub zatorowość systemowa	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114

Udar mózgu				
niedokrwienny lub nieokreślony	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
krwotoczny	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Zatorowość systemowa	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

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

W grupie apiksabanu zaobserwowano redukcję częstości występowania udaru i zatorowości systemowej w porównaniu z warfaryną przy różnych poziomach TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartyle 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 krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny, przetestowano z zastosowaniem określonej z góry hierarchicznej strategii testowania w celu kontrolowania ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu. Wykazano również statystycznie istotną przewagę w obu kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, którymi były duże krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 6). W przypadku częstszego monitorowania INR zaobserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze.

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

	<b>Apiksaban N = 9088 n (%/rok)</b>	<b>Warfaryna N = 9052 n (%/rok)</b>	<b>Współczynnik ryzyka (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Zdarzenia związane z krwawieniem</b>				
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
<b>Inne punkty końcowe</b>				
Zgon z dowolnej przyczyny	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Zawał mięśnia sercowego	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

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

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

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

Wyniki oceny skuteczności w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS<sub>2</sub>, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, przebytego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z pierwotnymi wynikami dotyczącymi skuteczności uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

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

Wyniki dotyczące występowania dużych krwawień w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS<sub>2</sub>, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z wynikami uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

### Badanie AVERROES

W badaniu AVERROES uczestniczyło łącznie 5598 dorosłych pacjentów, uznanych przez badaczy za nieodpowiednich do zastosowania VKA, zostało zrandomizowanych 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 do leczenia z zastosowaniem ASA. ASA podawano w pojedynczej dawce dobowej 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) lub 324 mg (6,6%), według uznania badacza. Pacjenci otrzymywali badaną substancję czynną średnio przez 14 miesięcy. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 lat, średni wynik oceny CHADS<sub>2</sub> wynosił 2,0, a u 13,6% pacjentów miało udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

Typowe przyczyny niezakwalifikowania do leczenia VKA w badaniu AVERROES obejmowały brak możliwości lub małe prawdopodobieństwo wykonywania oznaczeń wskaźnika INR w wymaganych odstępach czasu (42,6%), odmowę przyjmowania preparatów VKA przez pacjenta (37,4%), wynik CHADS<sub>2</sub> = 1 i niezalecenie VKA przez lekarza (21,3%), ryzyko niestosowania się przez pacjenta do instrukcji przyjmowania produktu leczniczego VKA (15,0%) oraz istniejące lub przewidywane trudności w kontaktowaniu się z pacjentem w przypadku konieczności pilnej zmiany dawki (11,7%).

Badanie AVERROES przerwano przedterminowo w wyniku zalecenia niezależnej Komisji Monitorowania Danych, ze względu na uzyskanie wyraźnych dowodów na zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu i zatorowości systemowej przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

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

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu, niedokrwinnemu lub nieokreślonymu) lub zatorowości systemowej (patrz Tabela 7) w porównaniu z ASA.

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

	<b>Apiksaban N = 2807 n (%/rok)</b>	<b>ASA N = 2791 n (%/rok)</b>	<b>Współczynnik ryzyka (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
Udar mózgu lub zatorowość systemowa*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Udar mózgu				
niedokrwienno lub nieokreślony	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
krwotoczny	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Zatorowość systemowa	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Udar mózgu, zatorowość systemowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Zawał mięśnia sercowego	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Zgon z przyczyn naczyniowych	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Zgon z dowolnej przyczyny†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

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



† Drugorzędowy punkt końcowy.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania dużych krwawień pomiędzy grupą apiksabanu i grupą ASA (patrz Tabela 8).

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

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

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

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

#### Pacjenci z NVAF oraz OZW i (lub) poddani PCI

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

Po upływie nie więcej niż 14 dni od wystąpienia OZW i (lub) przeprowadzenia PCI, pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę (2,5 mg dwa razy na dobę, jeśli spełnione były co najmniej dwa kryteria dotyczące zmniejszenia dawki; 4,2% pacjentów otrzymywało zmniejszoną dawkę) lub VKA albo do grupy otrzymującej ASA (81 mg raz na dobę) lub placebo. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 lat; u 94% zrandomizowanych pacjentów uzyskano wynik > 2 w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, a u 47% pacjentów uzyskano wynik > 3 w skali HAS-BLED. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej VKA odsetek czasu, w którym wskaźnik INR utrzymywał się w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2-3), wynosił 56%; odsetek czasu, w którym wskaźnik INR znajdował się poniżej TTR, wynosił 32%; natomiast odsetek czasu, w którym wskaźnik INR znajdował się powyżej TTR, wynosił 12%.

Głównym celem badania AUGUSTUS była ocena bezpieczeństwa, a pierwszorzędnym punktem końcowym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania, było duże krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże. W analizie porównującej grupę otrzymującą apiksaban z grupą otrzymującą VKA pierwszorzędnym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo – duże krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże – w 6. miesiącu wystąpił u 241 (10,5%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 332 (14,7%) w grupie otrzymującej VKA (HR = 0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; dwustronna wartość p < 0,0001 dla hipotezy „nie gorszy niż” (ang. *non inferiority*) i wartość p < 0,0001 dla hipotezy „lepszy niż” w stosunku do leku porównawczego). W grupie pacjentów otrzymujących VKA dodatkowe analizy podgrup według TTR wykazały, że najwyższy odsetek krwawień był związany z najniższym kwantylem TTR. Odsetek krwawień był podobny w grupie otrzymującej apiksaban i grupie z najwyższym kwantylem TTR.

W analizie porównującej grupę otrzymującą ASA z grupą otrzymującą placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo – duże krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże – w 6. miesiącu wystąpił u 367 (16,1%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 204 (9,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo (HR = 1,88, 95% CI: 1,58; 2,23; dwustronna wartość p < 0,0001).

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

Inne wyniki leczenia oceniano jako drugorzędowy cel badania przy zastosowaniu złożonych punktów końcowych.

W analizie porównującej grupę leczoną apiksabanem z grupą leczoną VKA złożony punkt końcowy 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 niedokrwienny (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica w stencie lub pilna rewaskularyzacja), wystąpił u 170 (7,4%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 182 (7,9%) pacjentów w grupie otrzymującej VKA.

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

#### Pacjenci poddawani kardiowersji

Do otwartego, wieloośrodkowego badania klinicznego EMANATE włączono 1500 dorosłych pacjentów, zakwalifikowanych do kardiowersji z powodu NVAF, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwzakrzepowych lub otrzymali je w czasie krótszym niż 48 godzin. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej apiksaban lub grupy otrzymującej heparynę i (lub) VKA w ramach profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych. Po otrzymaniu co najmniej 5 dawek apiksabanu 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 (z czego 331 pacjentów otrzymało dawkę 10 mg, a 11 pacjentów dawkę 5 mg).

W grupie otrzymującej apiksaban (n = 753) u żadnego z pacjentów (0%) nie wystąpił udar mózgu, natomiast w grupie otrzymującej heparynę i (lub) VKA (n = 747; RR 0,00; 95% CI 0,00; 0,064) udar mózgu wystąpił u 6 pacjentów (0,80%). Zgon z dowolnej przyczyny odnotowano w przypadku 2 pacjentów (0,27%) w grupie otrzymującej apiksaban i w przypadku 1 pacjenta (0,13%) w grupie otrzymującej heparynę i (lub) VKA. Nie zgłoszono żadnych przypadków zatorowości systemowej.

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

W badaniu tym, które miało charakter eksploracyjny, wykazano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo profilaktycznego stosowania apiksabanu oraz heparyny i (lub) VKA przed kardiowersją.

#### Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP (leczenie ŻChZZ)

Program badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych (AMPLIFY: porównanie apiksabanu z enoksaparyną/warfaryną, AMPLIFY-EXT: porównanie apiksabanu z placebo) zaprojektowano, aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w leczeniu ZZG i (lub) ZP (AMPLIFY), a także w przedłużonej terapii w zapobieganiu nawrotowej ZZG i (lub) ZP po 6 do 12 miesiącach leczenia przeciwzakrzepowego ZZG i (lub) ZP (AMPLIFY-EXT). Oba badania były,

randomizowanymi, prowadzonymi w grupach równoległych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, międzynarodowymi badaniami z udziałem pacjentów z objawową proksymalną ŻŻG lub objawową ZP. Wszystkie kluczowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności były weryfikowane przez niezależną, zaślepioną komisję.

#### Badanie AMPLIFY

W badaniu AMPLIFY łącznie 5395 dorosłych pacjentów zrandomizowano do grupy leczenia apiksabanem w dawce 10 mg doustnie, dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie apiksabanem w dawce 5 mg doustnie, dwa razy na dobę przez 6 miesięcy, bądź do grupy enoksaparyny podawanej w dawce 1 mg/kg podskórnie, dwa razy na dobę przez co najmniej 5 dni (aż do czasu uzyskania wartości wskaźnika INR  $\geq 2$ ) i warfaryny podawanej doustnie przez 6 miesięcy (docelowy zakres INR: 2,0-3,0).

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

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

W badaniu tym wykazano, że apiksaban nie jest gorszy niż enoksaparyna/warfaryna pod względem złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była zweryfikowana objawowa, nawrotowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon związany z ŻChZZ (patrz Tabela 9).

**Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY**

	<b>Apiksaban N = 2609 n (%)</b>	<b>Enoksaparyna/warfaryna N = 2635 n (%)</b>	<b>Ryzyko względne (95% CI)</b>
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 gorszy niż w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną (wartość  $p < 0,0001$ )

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

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

**Tabela 10: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY**

	<b>Apiksaban N = 2676 n (%)</b>	<b>Enoksaparyna/warfaryna N = 2689 n (%)</b>	<b>Ryzyko względne (95% CI)</b>
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)
Małe	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 zrandomizowano do grup leczonych apiksabanem 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę, apiksabanem 5 mg doustnie, dwa razy na dobę lub placebo przez 12 miesięcy po zakończeniu 6 do 12 miesięcy wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego. Wśród tych pacjentów, 836 (33,7%) uczestniczyło w badaniu AMPLIFY przed włączeniem do badania AMPLIFY-EXT.

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

W badaniu tym wykazano statystycznie istotną przewagę obu dawek apiksabanu w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była objawowa, nawrotowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 11).

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

	<b>Apiksaban 2,5 mg (N = 840)</b>	<b>Apiksaban 5,0 mg (N = 813)</b>	<b>Placebo (N = 829)</b>	<b>Ryzyko względne (95% CI)</b>	
	n (%)			<b>Apiksaban 2,5 mg w porównaniu z placebo</b>	<b>Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo</b>
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
ŻŻG*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ZP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Zgon z dowolnej przyczyny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Nawrotowa ŻChZZ lub	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18	0,19

zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych				(0,10; 0,32)	(0,11; 0,33)
ZŻG niezakończona zgonem†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
ZP niezakończony zgonem†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Zgon związany z ŻChZZ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

‡ wartość p < 0,0001

\* W przypadku pacjentów z więcej niż jednym zdarzeniem będącym elementem złożonego punktu końcowego zgłaszano tylko pierwsze zdarzenie (np. jeżeli u pacjenta wystąpiła zarówno ZŻG, a następnie ZP, zgłaszano tylko ZŻG).

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było duże krwawienie w okresie leczenia. W badaniu tym częstość występowania dużego krwawienia w obu grupach dawek apiksabanu nie różniła się istotnie statystycznie od grupy placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania krwawienia dużego + CRNM, małego krwawienia, a także wszystkich krwawień pomiędzy grupami leczonymi apiksabanem 2,5 mg dwa razy na dobę i otrzymującymi placebo (patrz Tabela 12).

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

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 811)	(N = 826)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu 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)
Małe	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 poniżej 18 lat

Badanie CV185325 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem klinicznym z aktywną kontrolą, oceniającym stosowanie apiksabanu w leczeniu ŻChZZ u dzieci i młodzieży. W tym opisowym badaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa wzięło udział 217 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wymagających leczenia przeciwzakrzepowego z powodu ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ; 137 pacjentów w grupie wiekowej 1 (od 12 do < 18 lat), 44

pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do < 12 lat), 32 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od 28 dni do < 2 lat) i 4 pacjentów w grupie wiekowej 4 (od urodzenia do < 28 dni). Występowanie ŻChZZ potwierdzono za pomocą badań obrazowych i oceniano niezależnie. Przed randomizacją pacjenci byli leczeni lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie z zasadami standardowego leczenia (SoC), przez maksymalnie 14 dni [średni (SD) czas trwania leczenia lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie ze standardowymi zasadami leczenia przed rozpoczęciem stosowania badanego leku wynosił 4,8 (2,5) dnia, a u 92,3% pacjentów leczenie rozpoczęto  $\leq 7$  dni]. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej apiksaban, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do wieku (dawki dostosowane do masy ciała, odpowiadające dawce nasycającej 10 mg podawanej dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 5 mg podawanej dwa razy na dobę u osób dorosłych), albo do grupy leczonej standardowo. W przypadku pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat, leczenie standardowe obejmowało podawanie heparyny drobnocząsteczkowej (ang. *low molecular weight heparin*, LMWH), heparyny niefrakcjonowanej (ang. *unfractionated heparin*, UFH) lub antagonistów witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*, VKA). W przypadku pacjentów w wieku od 28 dni do < 2 lat, leczenie standardowe ograniczało się do stosowania heparyn (UFH lub LMWH). Główna faza leczenia trwała od 42 do 84 dni u pacjentów w wieku < 2 lat i 84 dni u pacjentów w wieku > 2 lat. Pacjenci w wieku od 28 dni do < 18 lat, których zrandomizowano do grupy otrzymującej apiksaban, mieli możliwość kontynuowania leczenia apiksabanem przez dodatkowe 6 do 12 tygodni w fazie przedłużonej badania.

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

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

Duże krwawienie zdefiniowano jako krwawienie spełniające jedno lub więcej z następujących kryteriów: (i) krwawienie zakończone zgonem; (ii) klinicznie jawne krwawienie związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/L (2 g/dL) w okresie 24 godzin; (iii) krwawienie zaotrzewnowe, płucne, wewnątrzczaszkowe lub w inny sposób obejmujące ośrodkowy układ nerwowy; oraz (iv) krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej na bloku operacyjnym (w tym radiologii zabiegowej).

Krwawienie CRNM zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia jedno lub oba z następujących kryteriów: (i) jawne krwawienie, w przypadku którego podawany jest produkt krwiopochodny i które nie jest bezpośrednio związane z podstawowym stanem zdrowia pacjenta oraz (ii) krwawienie wymagające interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu przywrócenia hemostazy, poza salą operacyjną.

Małe krwawienie zdefiniowano jako wszelkie jawne lub makroskopowe dowody krwawienia, które nie spełniają powyższych kryteriów dla dużego krwawienia lub klinicznie istotnego, innego niż duże krwawienia. Krwawienie miesiączkowe zostało sklasyfikowane jako małe krwawienie, a nie krwawienie istotne klinicznie inne niż duże.

U 53 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej i byli leczeni apiksabanem, nie zgłoszono żadnego zdarzenia objawowego lub bezobjawowego nawrotu ŻChZZ lub zgonów

związanych z ŻChZZ. Żaden pacjent w fazie przedłużonej nie doświadczył zdarzenia, uznanego za duże lub CRNM krwawienie. Ośmiu (8/53; 15,1%) pacjentów w fazie przedłużonej doświadczyło małych krwawień.

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

Baza danych dotycząca bezpieczeństwa stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży obejmuje dane z badania CV185325 dotyczącego leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotowej ŻChZZ, uzupełnione o dane z badania PREVAPIX-ALL i badania SAXOPHONE, które dotyczyły profilaktyki pierwotnej ŻChZZ, oraz z badania CV185118 dotyczącego stosowania pojedynczej dawki. Obejmuje ona 970 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, z których 568 otrzymało apiksaban.

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

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem limfoblastycznym (ALL, LL)

W badaniu PREVAPIX-ALL łącznie 512 pacjentów w wieku  $\geq 1$  do  $< 18$  lat zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do otwartej badania dotyczącego profilaktyki przeciwzakrzepowej z apiksabanem lub do standardowej opieki (bez ogólnoustrojowego leczenia przeciwzakrzepowego). Byli to pacjenci ze świeżo zdiagnozowaną ALL lub LL, poddawani chemioterapii indukcyjnej obejmującej asparaginazę podawaną za pomocą stałego dostępu do żyły centralnej. Apiksaban podawano zgodnie ze schematem dawkowania ustalonym w zależności od masy ciała, zaprojektowanym tak, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do ekspozycji obserwowanej u dorosłych, którzy otrzymywali 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz Tabela 13). Apiksaban podawano w postaci tabletki 2,5 mg, tabletki 0,5 mg lub roztworu doustnego 0,4 mg/mL. Mediana czasu ekspozycji w grupie apiksabanu wynosiła 25 dni.

**Tabela 13: Dawkowanie apiksabanu w badaniu PREVAPIX-ALL**

Zakres masy ciała pacjenta	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
$\geq 35$ kg	2,5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był złożony wynik rozpoznanej objawowej i bezobjawowej niezakończonych zgonem zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zakrzepicy zatok żylnych mózgu i zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Częstość występowania pierwszorzędownego punktu końcowego w zakresie skuteczności wyniosła 31 (12,1%) w grupie apiksabanu w porównaniu do 45 (17,6%) w grupie opieki standardowej. Względna redukcja ryzyka nie osiągnęła istotności statystycznej.

Punkty końcowe bezpieczeństwa oceniano zgodnie z kryteriami ISTH. Pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, duże krwawienie, wystąpił u 0,8% pacjentów w każdej grupie leczenia. Krwawienie CRNM wystąpiło u 11 pacjentów (4,3%) w grupie apiksabanu i 3 pacjentów (1,2%) w grupie leczonej standardowo. Najczęstszym zdarzeniem w zakresie krwawienia CRNM, przyczyniającym się do różnicy między badanymi sposobami leczenia, było łagodne do umiarkowanego krwawienie z nosa. U 37 pacjentów (14,5%) w grupie otrzymującej apiksaban i u 20 pacjentów (7,8%) w grupie otrzymującej leczenie standardowe wystąpiły małe zdarzenia krwotoczne.

### Zapobieganie chorobie zakrzepowo-zatorowej (TE) u dzieci i młodzieży z wrodzoną lub nabytą chorobą serca

SAXOPHONE było randomizowanym w stosunku 2:1, otwartym, wieloośrodkowym badaniem porównawczym pacjentów w wieku od 28 dni do < 18 lat z wrodzoną lub nabytą chorobą serca, którzy wymagali leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjenci otrzymywali apiksaban lub standardowe leczenie przeciwzakrzepowe polegającą na podaniu antagonisty witaminy K lub podaniu heparyny drobnocząsteczkowej. Apiksaban podawano zgodnie ze schematem dawkowania ustalonym na podstawie masy ciała, zaprojektowanym tak, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do ekspozycji obserwowanej u dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 5 mg dwa razy na dobę (patrz Tabela 14). Apiksaban podawano w postaci tabletki 5 mg, tabletki 0,5 mg lub roztworu doustnego 0,4 mg/mL. Średni czas ekspozycji w grupie apiksabanu wynosił 331 dni.

**Tabela 14: Dawkowanie apiksabanu w badaniu SAXOPHONE**

Zakres masy ciała pacjenta	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, oba określane według kryteriów ISTH, wystąpił u 1 (0,8%) ze 126 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem oraz u 3 (4,8%) z 62 pacjentów w grupie leczonej standardowo. Częstość występowania drugorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, obejmujących duże krwawienie, krwawienie CRNM oraz wszystkie przypadki krwawienia, była podobna w obu grupach leczenia. Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, którym było przerwanie stosowania produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego, nietolerancji lub krwawienia, zgłoszono u 7 (5,6%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem oraz u 1 (1,6%) pacjenta w grupie leczonej standardowo. U żadnego pacjenta w żadnej grupie leczenia nie stwierdzono zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. W żadnej grupie leczenia nie było zgonów.

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

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dotyczących leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej produktem leczniczym Apixaban Medical Valley w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży (informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

U osób dorosłych bezwzględna dostępność biologiczna apiksabanu wynosi około 50% dla dawek do 10 mg. Apiksaban ulega szybkiemu wchłanianiu z maksymalnym stężeniem produktu leczniczego ( $C_{max}$ ) występującym 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie produktu leczniczego z posiłkiem nie wpływa na AUC ani  $C_{max}$  apiksabanu dla dawki 10 mg. Apiksaban można przyjmować z lub bez posiłku.

Apiksaban wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na lek zwiększa się proporcjonalnie do zwiększania dawki przyjmowanej doustnie w zakresie do 10 mg. Przy dawkach  $\geq 25$  mg apiksaban



wykazuje wchłanianie ograniczone przez rozpuszczanie produktu i zmniejszoną dostępność biologiczną. Parametry ekspozycji na apiksaban wykazują niewielką lub umiarkowaną zmienność, co prowadzi do zmienności osobniczej i zmienności dla danego pacjenta 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 zawieszynie, ekspozycja była porównywalna do ekspozycji po podaniu doustnym 2 całych tabletek 5 mg.

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

Po podaniu rozkruszonej tabletki apiksabanu 5 mg w sporządzonej z 60 mL G5W zawieszynie, podanej przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, ekspozycja była podobna do ekspozycji obserwowanej w innych badaniach klinicznych, obejmujących zdrowych uczestników otrzymujących pojedynczą dawkę doustną apiksabanu w postaci tabletki 5 mg.

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

### Dzieci i młodzież

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

### Dystrybucja

U osób dorosłych, wiązanie z białkami osocza wynosi około 87%. Objętość dystrybucji ( $V_{ss}$ ) wynosi około 21 litrów.

### Metabolizm i eliminacja

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

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

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

Głównymi szlakami metabolicznymi jest O-demetylacja i hydroksylacja pierścienia 3-oksopiperidynolowego. Apiksaban jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5, w mniejszym stopniu przez CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Apiksaban w postaci niezmienionej jest głównym czynnym składnikiem substancji czynnej w ludzkim osoczu; nie stwierdzono żadnych czynnych metabolitów produktu we krwi. Apiksaban jest substratem dla białek transportowych, P-gp i białka oporności na raka sutka (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Brak dostępnych danych dotyczących wiązania apiksabanu z białkami osocza u dzieci i młodzieży.

### Osoby w podeszłym wieku

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

### Zaburzenia czynności nerek

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

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

U dzieci i młodzieży w wieku  $\geq 2$  lat, ciężkie upośledzenie czynności nerek definiuje się jako szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) mniejszy niż 30 mL/minutę/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) (BSA). W badaniu CV185325, u pacjentów w wieku poniżej 2 lat, progi definiujące ciężkie upośledzenie czynności nerek według płci i wieku postnatalnego podsumowano w Tabeli 15 poniżej; każdy odpowiada eGFR < 30 mL/minutę/1,73 m<sup>2</sup> pc. BSA u pacjentów w wieku  $\geq 2$  lat.

**Tabela 15: Progi kwalifikowalności eGFR w badaniu CV185325**

Wiek postnatalny (płeć)	Zakres referencyjny GFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> pc.)	Próg kwalifikacji dla eGFR*
1. tydzień (żeńską i męską)	41 ± 15	$\geq 8$
2.-8. tydzień (żeńską i męską)	66 ± 25	$\geq 12$
> 8 tygodni to < 2 lat (żeńską i męską)	96 ± 22	$\geq 22$
2-12 lat (żeńską i męską)	133 ± 27	$\geq 30$
13-17 lat (męską)	140 ± 30	$\geq 30$
13-17 lat (żeńską)	126 ± 22	$\geq 30$

\*Próg kwalifikacji do udziału w badaniu CV185325, w którym szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) został obliczony zgodnie ze zaktualizowanym równaniem Schwartza przy łóżku pacjenta (Schwartz GJ i in., CJASN 2009). Ten próg zgodnie z protokołem odpowiadał wartości eGFR, poniżej której potencjalny pacjent był uważany za mającego „niewystarczającą czynność nerek”, co uniemożliwiało udział w badaniu CV185325. Każdy próg zdefiniowano jako eGFR < 30% 1. odchylenia standardowego (SD) poniżej zakresu referencyjnego GFR dla wieku i płci. Wartości progowe dla pacjentów w wieku < 2 lat odpowiadają eGFR < 30 mL/minutę/1,73 m<sup>2</sup> pc., co jest konwencjonalną definicją ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów w wieku > 2 lat.

Dzieci i młodzież, u których współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosił  $\leq 55$  mL/minutę/1,73 m<sup>2</sup> pc., nie wzięli udziału w badaniu CV185325, chociaż kwalifikowali się do niego pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR  $\geq 30$  do

< 60 mL/minutę/1,73 m<sup>2</sup> 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, klasa A z wynikiem 5 (n = 6) i 6 (n = 2) w skali Childa-Pugha, i 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, klasa B z wynikiem 7 (n = 6) i 8 (n = 2) w skali Childa-Pugha, z 16 zdrowymi uczestnikami stanowiącymi grupę kontrolną nie stwierdzono zmian farmakokinetyki i farmakodynamiki pojedynczej 5 mg dawki apiksabanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zmiany w hamowaniu aktywności czynnika Xa i INR były porównywalne u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u zdrowych osób z grupy kontrolnej.

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

#### Płeć

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

#### Pochodzenie etniczne i rasa

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

Nie badano różnic w parametrach farmakokinetycznych zależnych od pochodzenia etnicznego i rasy u dzieci i młodzieży.

#### Masa ciała

U osób o masie ciała > 120 kg ekspozycja na lek była o około 30% mniejszą, a u osób o masie ciała < 50 kg ekspozycja na lek był o około 30% większą, w porównaniu do osób z masą ciała od 65 kg do 85 kg.

Dawka apiksabanu podawana u dzieci i młodzieży jest zgodna ze schematem dla danego przedziału masy ciała.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Istotne obserwowane działanie w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym były związane z farmakodynamicznym działaniem apiksabanu na parametry krzepnięcia krwi. W badaniach toksyczności zaobserwowano nieznaczne zwiększenie lub brak tendencji do krwawienia. Jednak wynik ten należy interpretować z zachowaniem ostrożności przy ekstrapolacji na ludzi, ponieważ może być on spowodowany mniejszą wrażliwością gatunku w badaniach nieklinicznych w porównaniu do ludzi.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza bezwodna  
Sodu laurylosiarczan  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E 464)  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **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**

Blistry z folii PVC/PVDC/Alu, blistry z folii PVC/PE/PVDC/Alu i (lub) butelki HDPE w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: blistry po 16, 20, 32, 56, 60 i 120 tabletek powlekanych; butelki HDPE po 56, 60, 63, 70, 112, 168, 200, 210 lub 500 tabletek powlekanych.

Opakowania po 500 tabletek powlekanych będą dostępne wyłącznie do użytku szpitalnego i dozowania dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Szwecja

#### **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**