CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Modylan, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana o mocy 5 mg zawiera 125 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)
Podłużne tabletki powlekane koloru różowego o szerokości 5,2 mm i długości 10,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF, ang. *non-valvular atrial fibrillation*) i co najmniej 1 czynnikiem ryzyka, takim jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny mózgu (ang. *transient ischaemic attack*; TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa ≥II wg NYHA).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich, leczenie zatorowości płucnej i zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej)
Zalecana dawka apiksabanu w leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich i w leczeniu zatorowości płucnej wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg doustnie dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi wytycznymi krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) należy oprzeć na występowaniu u pacjentów przemijających czynników ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie).

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

Tabela 1.: Zalecane dawkowanie (leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej)

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobowa
Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej	10 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni	20 mg
	Następnie 5 mg dwa razy na dobę	10 mg
Zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i (lub) zatorowości płucnej po 6 miesiącach leczenia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej	2,5 mg dwa razy na dobę	5 mg

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

Pominięcie dawki
W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć produkt leczniczy Modylan jak najszybciej, a następnie kontynuować jego przyjmowanie dwa razy na dobę tak jak dotychczas.

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

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

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

Osoby w podeszłym wieku
Leczenie zakrzepicy żył głębokich, leczenie zatorowości płucnej i zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

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

- w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, leczeniu zatorowości płucnej i zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).
- w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) mających ≥ 80 lat lub o masie ciała ≤ 60 kg konieczne jest zmniejszenie dawki tak, jak to opisano powyżej. Jeśli pacjent nie spełnia kryteriów zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała), nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

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

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

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

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

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

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

Pacjenci ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparginianowej (AspAT), przekraczającą > 2 razy górną granicę normy, lub ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym ≥ 1,5 razy górną granicę normy byli wykluczani z badań klinicznych. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując apiksaban w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Modylan należy wykonać badania czynności wątroby.

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

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

Płeć
Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

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

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

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

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

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

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

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) i ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. acute coronary syndrome) i (lub) poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, ang. percutaneous coronary intervention)
Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu apiksabanu w dawce zalecanej dla chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków w skojarzeniu z lekami przeciwpłytkowymi u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i (lub) poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej po uzyskaniu hemostazy (patrz punkty 4.4, 5.1).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Modylan u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
Aktualnie dostępne dane na temat zapobiegania żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej podano w punkcie 5.1, ale na ich podstawie nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania
Podanie doustne
Produkt leczniczy Modylan należy połykać popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletkę produktu leczniczego Modylan można rozkruszyć i wymieszać z 60 mL wody, 5% wodnego roztworu glukozy lub soku jabłkowego lub zmieszać z musem jabłkowym bezpośrednio przed podaniem (patrz punkt 5.2).
Tabletki produktu leczniczego Modylan można też rozkruszyć i wymieszać z 60 mL wody lub 5% wodnego roztworu glukozy i niezwłocznie podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (patrz punkt 5.2).

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Istotne klinicznie czynne krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i istotnym klinicznie ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiana lub stan, które mogą stanowić istotny czynnik ryzyka dużego krwawienia. Mogą to być: aktualne lub niedawne owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych związanych z dużym ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub oka, niedawno przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe, rozpoznanie lub podejrzenie żylaków przełyku, malformacje tętniczo-żylne, tętniaki naczyniowe lub duże nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (ang. *unfractionated heparin*; UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi antykoagulantami (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran itp.) z wyjątkiem specyficznych sytuacji przechodzenia z jednej terapii przeciwzakrzepowej na inną (patrz punkt 4.2), sytuacji stosowania UFH w dawkach koniecznych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub sytuacji stosowania UFH w czasie ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Dostępny jest lek odwracający działanie apiksabanu skierowane przeciwko czynnikowi Xa.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę
Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

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

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

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

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie ASA zwiększało ryzyko dużego krwawienia podczas stosowania apiksabanu z 1,8% rocznie do 3,4% rocznie, a także zwiększało ryzyko krwawienia podczas stosowania warfaryny z 2,7% rocznie do 4,6% rocznie. W tym badaniu klinicznym stosowano podwójną terapię przeciwpłytkową u ograniczonej liczby pacjentów (2,1%) (patrz punkt 5.1).

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

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

Stosowanie produktów leczniczych trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego
Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu produktów leczniczych trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego u pacjentów leczonych apiksabanem (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Jeśli zabiegu chirurgicznego lub innego zabiegu inwazyjnego nie można odroczyć, należy zachować odpowiednią ostrożność, pamiętając o zwiększonym ryzyku krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności interwencji.

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

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

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Ograniczone dane kliniczne wskazują na zwiększenie stężeń apiksabanu w osoczu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.
W leczeniu zakrzepicy żył głębokich, leczeniu zatorowości płucnej i zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej należy zachować ostrożność stosując apiksaban u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku
Wraz z wiekiem może się zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2).

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

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

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

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

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

Interakcje z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P (P-gp)
Nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów stosujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol) czy inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir). Wymienione produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie (patrz punkt 4.5) lub w większym stopniu, jeśli obecne są dodatkowe czynniki zwiększające ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek).

Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp
Jednoczesne 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 i zwiększone ryzyko krwawienia podczas stosowania apiksabanu jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp w porównaniu ze stosowaniem samego apiksabanu.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory CYP3A4 i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia (patrz punkt 4.5):
- należy zachować ostrożność stosując apiksaban w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i w zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej;
- nie należy stosować apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich ani w leczeniu zatorowości płucnej, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona.

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Induktory CYP3A4 i P-gp
Stosowanie apiksabanu jednocześnie z ryfampicyną, silnym induktorem zarówno CYP3A4, jak i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu odpowiednio o około 54% i 42%. Jednoczesne stosowanie apiksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem lub zielem dziurawca) również może prowadzić do zmniejszenia stężeń apiksabanu w osoczu. Nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu w trakcie równoczesnego stosowania takich produktów leczniczych, jednak u pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, należy zachować ostrożność stosując apiksaban w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i w profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Nie zaleca się stosowania apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, gdyż jego skuteczność może być ograniczona (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

Mimo powyższych obserwacji u niektórych osób przy jednoczesnym podawaniu leków przeciwpłytkowych i apiksabanu możliwa jest silniejsza odpowiedź farmakodynamiczna. Należy zachować ostrożność stosując apiksaban jednocześnie z lekami z klas SSRI i (lub)SNRI, NLPZ, ASA i (lub) inhibitorami P2Y12, ponieważ produkty te zazwyczaj zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania apiksabanu z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (na przykład antagonistami receptora GPIIb/IIIa, dipirydamolem, dekstranem lub sulfinpirazonem) lub lekami trombolitycznymi. Ponieważ te produkty lecznicze zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych z apiksabanem (patrz punkt 4.4).

Inne terapie towarzyszące

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

Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* apiksaban, w stężeniach znacznie większych niż jego maksymalne stężenie w osoczu obserwowane u pacjentów, nie wywierał żadnego hamującego wpływu na aktywność CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ani CYP3A4 (IC50 > 45 μM) i wywierał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 (IC50 > 20 μM). Apiksaban w stężeniu do 20 μM nie indukował CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. W związku z tym apiksaban nie powinien mieć wpływu na klirens metaboliczny podawanych jednocześnie produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy. Apiksaban nie jest istotnym inhibitorem P-gp.

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania
Bezpieczeństwo apiksabanu oceniano w 4 badaniach klinicznych III fazy z udziałem łącznie ponad 15000 pacjentów: ponad 11000 pacjentów uczestniczących w badaniach niezastawkowego migotania przedsionków i ponad 4000 pacjentów uczestniczących w badaniach leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobiegania nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, z całkowitym przeciętnym czasem ekspozycji wynoszącym odpowiednio: 1,7 lat oraz 221 dni (patrz punkt 5.1).
Częstymi działaniami niepożądanymi były: krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil działań niepożądanych wraz z częstością ich występowania w poszczególnych wskazaniach przedstawiono w tabeli 2).

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

W badaniach poświęconych leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej całkowita częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem podczas leczenia apiksabanem wyniosła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną i 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2. przedstawia działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania zdefiniowanej w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) z podziałem na: niezastawkowe migotanie przedsionków i leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Tabela 2.: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	**Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka**	**Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często*
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok śródmózgowy†	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia oka		
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe		
Krwawienie, krwiak	Często	Często
Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)	Często	Niezbyt często
Krwawienie wewnątrzbrzuszne	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie z układu oddechowego	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		
Nudności	Często	Często

Klasyfikacja układów i narządów	**Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka**	**Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej**
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	Często
Krwawienie z żylaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie z jamy ustnej	Niezbyt często	Często
Obecność świeżej krwi w kale	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Często	Często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka skórna	Niezbyt często	Często
Łysienie	Niezbyt często	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		
Krwawienie do mięśni	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwiomocz	Często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, krwawienie z układu moczowo-płciowego	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwawienie w miejscu podania leku	Niezbyt często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne		
Dodatni wynik badania na krew utajoną	Niezbyt często	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Wylew podskórny	Często	Często
Krwawienie pooperacyjne (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwawienie w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie w miejscu nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie urazowe	Niezbyt często	Niezbyt często

*W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej) nie było przypadków uogólnionego świądu

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

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

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

U osób ze schyłkową niewydolnością nerek po doustnym podaniu apiksabanu w pojedynczej dawce 5 mg hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym postępowaniem w przedawkowaniu apiksabanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Apiksaban wykazuje też działanie hamujące aktywność czynnika Xa, na co wskazuje spadek aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielu komercyjnych testach hamowania aktywności czynnika Xa, choć wyniki te różnią się w zależności od zestawu. Dane z badań klinicznych są dostępne tylko dla testu chromogennego heparyny Rotachrom. Działanie hamujące aktywność czynnika Xa wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem apiksabanu w osoczu, osiągając maksymalne wartości w momencie maksymalnych stężeń apiksabanu w osoczu. Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a jego działaniem hamującym aktywność czynnika Xa jest w przybliżeniu liniowa dla szerokiego zakresu dawek apiksabanu.

Tabela 3. poniżej przedstawia przewidywaną ekspozycję na produkt i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków przyjmujących apiksaban w celu zapobiegania udarowi mózgu i zatorowości systemowej wyniki wskazują na mniejszą niż 1,7-krotna różnicę między stężeniami maksymalnymi i minimalnymi. Wyniki u pacjentów przyjmujących apiksaban w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej lub w zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej wskazują na mniejszą niż 2,2-krotna różnicę między stężeniami maksymalnymi i minimalnymi.

Tabela 3.: Przewidywana ekspozycja na apiksaban i jego działanie hamujące aktywność czynnika Xa w stanie stacjonarnym

	Apiksaban C_{max} (ng/mL)	**Apiksaban C_{min} (ng/mL)**	**Apiksaban Maksymalna aktywność anty-Xa (j.m./mL)**	**Apiksaban Minimalna aktywność anty-Xa (j.m./mL)**
	Mediana [5. percentyl; 95. percentyl]			

	Apiksaban C_{max} (ng/mL)	**Apiksaban C_{min} (ng/mL)**	**Apiksaban Maksymalna aktywność anty-Xa (j.m./mL)**	**Apiksaban Minimalna aktywność anty-Xa (j.m./mL)**
Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej: niezastawkowe migotanie przedsionków				
2,5 mg 2 razy na dobę	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2 razy na dobę	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Leczenie zakrzepicy żył głębokich, leczenie zatorowości płucnej i zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej				
2,5 mg 2 razy na dobę	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2 razy na dobę	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2 razy na dobę	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W całym programie klinicznym (ARISTOTLE: apiksaban w porównaniu z warfaryną, AVERROES: apiksaban w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym) randomizacją objęto 23799 pacjentów, przy czym do leczenia apiksabanem trafiło 11927 pacjentów. Program ten został zaprojektowany w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz z jednym lub więcej dodatkowym czynnikiem ryzyka, takim jak:

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

Badanie ARISTOTLE

W badaniu ARISTOTLE randomizacją objęto 18201 pacjentów, którym w warunkach podwójnie zaślepionej próby podawano albo apiksaban 5 mg dwa razy na dobę (lub 2,5 mg dwa razy na dobę w przypadku wybranych pacjentów [4,7%], patrz punkt 4.2), albo warfarynę (zakres docelowych wartości INR 2,0-3,0). Pacjenci otrzymywali badaną substancję czynną przez średnio 20 miesięcy. Średni wiek badanych wynosił 69,1 lat, średni wynik $CHADS_2$ wynosił 2,1, a 18,9% pacjentów przebyło wcześniej udar mózgu lub TIA.

W badaniu tym stwierdzono istotną statystycznie przewagę apiksabanu nad warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli zapobiegania udarowi mózgu (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz tabela 4).

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

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

	Apiksaban N=9120 n (%/rok)	Warfaryna N=9081 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Udar mózgu				
Niedokrwienny lub nieokreślony	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Krwotoczny	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Zatorowość systemowa	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

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

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

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, czyli duże krwawienie oraz zgon z dowolnej przyczyny, testowano przy pomocy uprzednio określonej hierarchicznej strategii testowania, aby kontrolować częstość występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu. Również w odniesieniu do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, czyli dużego krwawienia i zgonu z dowolnej przyczyny, stwierdzono istotną statystycznie przewagę apiksabanu (patrz tabela 5.). Wraz z poprawą monitorowania INR obserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną w zakresie wpływu na śmiertelność całkowitą zmniejszają się (patrz tabela 7.).

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

	Apiksaban N=9,088 n (%/rok)	Warfaryna N=9,052 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia związane z krwawieniem				
Duże*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Śmiertelne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Wewnątrzczaszkowe	52 (0,33)	122 (0,80)		
Duże + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Wszystkie	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Inne punkty końcowe				
Zgon z dowolnej przyczyny	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Zawał mięśnia sercowego	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Duże krwawienia zdefiniowane przy pomocy kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*; ISTH).
† Istotne klinicznie, ale niespełniające kryteriów dużego krwawienia (*Clinically Relevant Non-Major*, CRNM)

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

Wyniki dotyczące skuteczności w uprzednio określonych podgrupach wyodrębnionych na podstawie wyniku $CHADS_2$, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, przebytego udaru lub TIA oraz cukrzycy były zgodne z głównymi wynikami oceny skuteczności w całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Częstość występowania dużych według ISTH krwawień z przewodu pokarmowego (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i

krwawień z odbytnicy) wyniosła 0,76% rocznie podczas stosowania apiksabanu i 0,86% rocznie podczas stosowania warfaryny.

Wyniki dotyczące dużych krwawień w uprzednio określonych podgrupach wyodrębnionych na podstawie wyniku $CHADS_2$, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, przebytego udaru lub TIA oraz cukrzycy były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Badanie AVERROES
W badaniu AVERROES 5598 pacjentów niekwalifikujących się w opinii badaczy do leczenia antagonistami witaminy K (VKA) zostało losowo rozdzielonych do leczenia apiksabanem 5 mg dwa razy na dobę (lub w 2,5 mg dwa razy na dobę w przypadku wybranych pacjentów [6,4%], patrz punkt 4.2) lub kwasem acetylosalicylowym (ASA). ASA podawano w pojedynczej dawce dobowej 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) lub 324 mg (6,6%), według uznania badacza. Pacjenci otrzymywali badaną substancję czynną średnio przez 14 miesięcy. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 lat, średni wynik w skali $CHADS_2$ wynosił 2,0, a 13,6% pacjentów miało w wywiadzie udar mózgu lub TIA.

Częstymi przyczynami niezakwalifikowania do terapii VKA w badaniu AVERROES były: brak możliwości lub małe prawdopodobieństwo wykonania oznaczania INR w wymaganych odstępach czasu (42,6%), odmowa przyjmowania VKA przez pacjenta (37,4%), wynik skali $CHADS_2$ =1 i niezalecanie przyjmowania VKA przez lekarza (21,3%), ryzyko, że pacjent nie będzie przestrzegał zaleceń dotyczących przyjmowania produktu leczniczego zawierającego VKA (15,0%) oraz istniejące lub przewidywane trudności w skontaktowaniu się z pacjentem w razie konieczności pilnej zmiany dawki (11,7%).

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

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

W badaniu stwierdzono istotną statystycznie przewagę apiksabanu nad kwasem acetylosalicylowym pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli zapobiegania udarowi mózgu (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz tabela 6.).

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

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

*Ocena przy pomocy sekwencyjnej strategii testowania, aby kontrolować ogólną częstość występowania błędu pierwszego rodzaju w badaniu.
† Drugorzędowy punkt końcowy.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między apiksabanem a kwasem acetylosalicylowym w częstości występowania dużych krwawień (patrz tabela 7.).

Tabela 7.: Zdarzenia związane z krwawieniem u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

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

* Duże krwawienie zdefiniowane przy pomocy kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*; ISTH).
† Istotne klinicznie, ale niespełniające kryteriów dużego krwawienia (*Clinically Relevant Non-Major*)

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) i (lub) poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI)
Do badania AUGUSTUS, otwartego, randomizowanego, kontrolowanego badania z 2-krotną randomizacją, za każdym razem do 2 grup (układ 2x2), włączono 4614 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy doznali ostrego zespołu wieńcowego (43%) i (lub) zostali poddani przezskórnej interwencji wieńcowej (56%). Wszystkich pacjentów poddano leczeniu podstawowemu z zastosowaniem inhibitora P2Y12 (klopidogrelu 90,3%), przepisanego zgodnie z lokalnymi standardami leczenia.

Po upływie do 14 dni od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego i(lub) przeprowadzenia przezskórnej interwencji wieńcowej pacjentów rozdzielano losowo do grupy otrzymującej albo apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę (lub 2,5 mg dwa razy na dobę, jeśli pacjent spełniał co najmniej 2 kryteria kwalifikujące go do zmniejszenia dawki; zmniejszoną dawkę otrzymało 4,2% pacjentów), albo antagonistę witaminy K (VKA, ang. *vitamin K antagonist*) oraz do grupy otrzymującej albo kwas acetylosalicylowy (ASA, ang. *acetylsalicylic acid*) (81 mg raz na dobę), albo placebo. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 lat, 94% pacjentów miało wynik w skali CHA_2DS_2-VASc >2, a 47% miało wynik w skali HAS-BLED >3. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej VKA odsetek czasu w zakresie terapeutycznym (TTR, ang. *time in therapeutic range*) (czyli czasu utrzymywania wskaźnika INR w zakresie 2-3) wynosił 56%, odsetek czasu, w którym INR znajdował się poniżej TTR wynosił 32% a odsetek czasu, w którym INR znajdował się powyżej TTR wynosił 12%.

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

krwawień była związana z najniższym kwartylem TTR. Częstość występowania krwawień w grupie apiksabanu była podobna jak w podgrupie VKA z najwyższym kwartylem TTR.

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

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

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

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

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

Pacjenci poddawani kardiowersji

Do otwartego, wieloośrodkowego badania klinicznego EMANATE włączono 1500 pacjentów zakwalifikowanych do kardiowersji z powodu niezastawkowego migotania przedsionków, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwzakrzepowych lub otrzymali je dopiero w czasie krótszym niż 48 godzin przed kardiowersją. Pacjentów rozdzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej apiksaban lub grupy otrzymującej heparynę i (lub) VKA w ramach profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych. Kardiowersję elektryczną i (lub) farmakologiczną przeprowadzano po podaniu co najmniej 5 dawek apiksabanu, wynoszących 5 mg i podawanych dwa razy na dobę [lub 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów (patrz punkt 4.2)] lub po co najmniej 2 godzinach od podania dawki nasycającej 10 mg (lub dawki nasycającej 5 mg u wybranych pacjentów [patrz punkt 4.2]), jeśli konieczna była wcześniejsza kardiowersja. W grupie otrzymującej apiksaban dawkę nasycającą podano u 342 pacjentów (331 pacjentów otrzymało dawkę 10 mg, a 11 pacjentów dawkę 5 mg).

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

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

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

Leczenie zakrzepicy żył głębokich, leczenie zatorowości płucnej i zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej
Zaprojektowano specjalny program badań klinicznych (AMPLIFY: apiksaban w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną, AMPLIFY-EXT: apiksaban w porównaniu z placebo), aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i (lub) zatorowości płucnej (AMPLIFY) oraz w przedłużonej terapii w celu zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich i (lub) zatorowości płucnej po 6-12 miesiącach przeciwzakrzepowego leczenia zakrzepicy żył głębokich i (lub) zatorowości płucnej (AMPLIFY-EXT). Oba badania miały charakter międzynarodowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych prób klinicznych w układzie równoległym i objęły pacjentów z objawową proksymalną zakrzepicą żył głębokich lub objawową zatorowością płucną. Wszystkie kluczowe punkty końcowe w ocenie bezpieczeństwa były weryfikowane przez niezależną komisję nieznającą przydziału pacjentów do ocenianego leczenia.

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

Średni wiek badanych wynosił 56,9 lat. U 89,8% pacjentów objętych randomizacją nie stwierdzono obecności czynników wywołujących niesprowokowane epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej warfarynę średni odsetek czasu w zakresie terapeutycznym (TTR, ang. *time in therapeutic range*) (czyli czasu z INR 2-3) wynosił 60,9%. Apiksaban zmniejszał częstość występowania nawrotów objawowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową przy różnych poziomach TTR w danym ośrodku; u pacjentów w najwyższym kwartylu TTR w danym ośrodku ryzyko względne podczas stosowania apiksabanu w porównaniu ze stosowaniem enoksaparyny/warfaryny wynosiło 0,79 (95% CI, 0,39; 1,61).

W badaniu wykazano, że apiksaban jest nie mniej skuteczny w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną pod względem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składały się zweryfikowana nawrotowa objawowa żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (niezakończone zgonem przypadki zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) lub zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (patrz tabela 8.).

Tabela 8.: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2609 n (%)	**Enoksaparyna/Warfaryna N=2635 n (%)**	**Ryzyko względne (95% CI)**
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
Zakrzepica żył głębokich	20 (0,7)	33 (1,2)	
Zatorowość płucna	27 (1,0)	23 (0,9)	
Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	12 (0,4)	15 (0,6)	
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub zgon z dowolnej przyczyny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)

	Apiksaban N=2609 n (%)	**Enoksaparyna/Warfaryna N=2635 n (%)**	**Ryzyko względne (95% CI)**
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub duże krwawienie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie bezpieczeństwa było duże krwawienie. Pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania apiksaban wypadł w tym badaniu statystycznie lepiej niż enoksaparyna/warfaryna [ryzyko względne 0,31; 95% przedział ufności (0,17; 0,55), wartość p <0,0001] (patrz tabela 9.).

Tabela 9.: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY

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

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

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

Badanie AMPLIFY-EXT

W badaniu AMPLIFY-EXT łącznie 2 482 pacjentów, po zakończeniu wstępnego, trwającego 6-12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego zostało losowo rozdzielonych na okres kolejnych 12 miesięcy do grup leczonych: apiksabanem 2,5 mg doustnie dwa razy na dobę, apiksabanem 5 mg doustnie dwa razy na dobę lub placebo. Wśród nich 836 pacjentów (33,7%) przed włączeniem do badania AMPLIFY-EXT uczestniczyło w badaniu AMPLIFY. Średni wiek badanych wynosił 56,7 lat. U 91,7% pacjentów objętych randomizacją nie ustalono czynnika wywołującego żylną chorobę zakrzepowo-zatorową.

W badaniu obie dawki apiksabanu okazały się statystycznie lepsze niż placebo pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego objawową nawrotową żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (niezakończona zgonem zakrzepica żył głębokich lub niezakończona zgonem zatorowość płucna) i zgon z dowolnej przyczyny (patrz tabela 10.).

Tabela 10.: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	**Apiksaban**	**Placebo**	**Ryzyko względne (95% CI)**	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg (N=813)**	**(N=829)**	**Apiksaban 2,5 mg w porównaniu z placebo**	**Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo**
	n (%)				
Nawrotowa żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub zgon z dowolnej przyczyny	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)¥	0,19 (0,11; 0,33)¥
Zakrzepica żył głębokich*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Zatorowość płucna*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Zgon z dowolnej przyczyny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Nawrotowa żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Nawrotowa żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Niezakończona zgonem zakrzepica żył głębokich†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Niezakończona zgonem zatorowość płucna†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ Wartość p <0,0001

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

† U pojedynczych osób mogło wystąpić więcej niż 1 zdarzenie i osoby te mogły być znaleźć się w obu klasyfikacjach

Skuteczność apiksabanu w zapobieganiu nawrotom żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymywała się we wszystkich podgrupach, w tym w podgrupach wyodrębnionych na podstawie wieku, płci, BMI i czynności nerek.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było duże krwawienie w okresie leczenia. W badaniu częstość występowania dużych krwawień przy obu dawkach apiksabanu nie różniła się w sposób istotny statystycznie od częstości występowania krwawień podczas stosowania placebo. Częstość występowania rozpatrywanych łącznie dużych krwawień i krwawień CRNM; niewielkich krwawień; oraz wszystkich krwawień nie różniła się istotnie klinicznie między grupą otrzymującą apiksaban 2,5 mg 2 razy na dobę a grupą otrzymującą placebo (patrz tabela 11.).

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukaemia) lub chłoniakiem limfoblastycznym (LL, ang. lymphoblastic lymphoma)

W badaniu PREVAPIX-ALL łącznie 512 pacjentów w wieku od ≥1 do <18 lat, z nowo rozpoznaną ALL lub LL, otrzymujących chemioterapię indukcyjną, między innymi asparaginazę, podawaną przez założony na stałe dostęp do żyły centralnej, zostało losowo, w stosunku 1:1, w warunkach próby otwartej, rozdzielonych albo do grupy otrzymującej profilaktykę przeciwzakrzepową apiksabanem, albo do grupy standardowego postępowania (bez układowej antykoagulacji). Apiksaban podawano w stałej dawce, ustalonej na podstawie wagi ciała tak, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do ekspozycji obserwowanej u dorosłych otrzymujących dawkę 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 12.). Apiksaban podawano w postaci tabletek o mocy 2,5 mg lub 0,5 mg lub w postaci roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/mL. Mediana czasu ekpozycji na produkt w grupie otrzymującej apiksaban wyniosła 25 dni.

Tabela 12.: Dawkowanie apiksabanu w badaniu PREVAPIX-ALL

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności miał charakter złożony i obejmował zweryfikowane, objawowe i bezobjawowe, niezakończone zgonem epizody zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i zakrzepicy zatok żylnych mózgu oraz zgony związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności wystąpił u 31 (12,1%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban w porównaniu z 45 (17,6%) pacjentami w grupie otrzymującej opiekę standardową. Redukcja ryzyka względnego nie osiągnęła istotności statystycznej.

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

Zapobieganie chorobie zakrzepowo-zatorowej u dzieci i młodzieży z wrodzoną lub nabytą chorobą serca

Badanie SAXOPHONE było to wieloośrodkowe, otwarte badanie porównawcze z randomizacją w stosunku 2:1, obejmujące pacjentów z wrodzoną lub nabytą chorobą serca wymagających leczenia przeciwzakrzepowego, w wieku od 28 dni do <18 lat. Pacjenci otrzymywali albo apiksaban, albo standardową profilaktykę przeciwzakrzepową z użyciem antagonisty witaminy K lub heparyny drobnocząsteczkowej. Apiksaban podawano w stałej dawce, ustalonej na podstawie masy ciała tak, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do ekspozycji obserwowanej u dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 13.). Apiksaban podawano w postaci tabletek o mocy 5 mg lub 0,5 mg lub w postaci roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/mL. Średni czas ekspozycji na produkt w grupie otrzymującej apiksaban wynosił 331 dni.

Tabela 13.: Dawkowanie apiksabanu w badaniu SAXOPHONE

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

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

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

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego apiksaban dotyczących leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej 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
Bezwzględna dostępność biologiczna apiksabanu wynosi około 50% dla dawek do 10 mg. Apiksaban ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne (C_{max}) 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie produktu z posiłkiem nie wpływa na AUC ani C_{max} apiksabanu w dawce 10 mg. Apiksaban można przyjmować niezależnie od posiłków.

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

Po doustnym podaniu 10 mg apiksabanu w postaci zawiesiny 2 rozkruszonych tabletek o mocy 5 mg w 30 mL wody, ekspozycja na produkt była porównywalna do ekspozycji uzyskiwanej po doustnym podaniu 2 całych tabletek o mocy 5 mg. Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek o mocy 5 mg wymieszanych z 30 g musu jabłkowego wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 21% i 16% mniejsze niż po podaniu 2 całych tabletek o mocy 5 mg. Uważa się, że takie zmniejszenie ekspozycji nie jest istotne klinicznie.

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

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

Dystrybucja
Wiązanie z białkami osocza u ludzi wynosi około 87%. Objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi około 21 litrów.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Powidon K-30
Krospowidon (typ A)
Sodu laurylosiarczan
Sodu stearylofumaran

Otoczka:
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E 1518)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

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

Tekturowe pudełko zawierające blistry z folii Aluminium/PVC/PVdC lub blistry jednodawkowe z perforacjami.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 lub 100 tabletek powlekanych (w blistrach)

Wielkości opakowań: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych (w blistrach jednodawkowych z perforacjami)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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