

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Eliquis/Еликвис 5 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg апиксабан.

Експииенс со познато дејство

Секоја филм обложена таблета од 5 mg содржи 102,9 mg лактоза (види дел 4.4)

За целосна листа на експииенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета)

Розови, округли таблети (9,73 mm x 5,16 mm) обележани со 894 на едната страна и со 5 на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Превенција на мозочен удар и системски емболизам кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација (NVAF), со еден или повеќе ризик фактори, како што се претходен мозочен удар или минлив исхемичен напад (TIA), возраст ≥ 75 години; хипертензија; дијабетес мелитус; симптоматична срцева слабост (NYHA Класа $\geq$ II).

Третман на длабока венска тромбоза (DVT) и пулмонарна емболија (PE) како и превенција на рекурентни DVT и PE кај возрасни (видете дел 4.4 за хемодинамично нестабилни пациенти со PE).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Превенција на удар и системски емболизам кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација (NVAF)

Препорачана доза на апиксабан е 5 mg земен орално два пати на ден.

Намалување на дозата

Препорачана доза на апиксабан е 2,5 mg земен орално два пати во текот на денот, кај пациенти со NVAF и кај оние пациенти кај кои се присутни најмалку две од следниве



M2

карактеристики: возраст ≥ 80 години, телесна тежина ≤ 60 kg, или серум креатинин $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromol/L).

Терапијата треба да се продолжи долгорочно.

Третман на DVT, третман на PE и превенција на рекурентни DVT и PE (VTEt)

Препорачаната доза на апиксабан за третман на акутна DVT и третман на PE е 10 mg орално двапати на ден првите 7 дена, следено со 5 mg орално двапати на ден. Согласно достапните медицински наводи, краткотрајниот третман (најмалку 3 месеци) треба да се заснова на краткотрајните ризични фактори кај пациентот (на пр. неодамнешна операција, траума, имобилизација).

Препорачаната доза на апиксабан за превенција на рекурентни DVT и PE е 2,5 mg орално двапати на ден. Кога има индикации за рекурентни DVT и PE, треба да се воведат 2,5 mg двапати дневно по завршувањето на третманот од 6 месеци со апиксабан од 5 mg двапати дневно или со друг антикоагулант како што е посочено на Табела 1 подолу (видете и дел 5.1).

Табела 1: Препорачана доза (VTEt)

	Распоред на дозирање	Максимална дневна доза
Третман на DVT или PE	10 mg двапати дневно првите 7 дена	20 mg
	Следено со 5 mg двапати дневно	10 mg
Превенција на рекурентни DVT и/или PE по завршена терапија од 6 месеци за DVT или PE	2,5 mg двапати дневно	5 mg

Времетраењето на целокупната терапија треба да се индивидуализира по внимателна проценка на придобивките од лекувањето наспроти ризикот од крвање (видете дел 4.4).

Пропуштена доза

Ако се заборави една доза, пациентот треба да земе Еликвис веднаш и потоа да продолжи со доза два пати дневно како претходно.

Префрлање

Промена на третманот од парентерални антикоагулантни препарати на терапија со лекот Еликвис (и обратно) може да биде направена при следната планирана доза. (види дел 4.5). Овие лекови не треба да се администрираат истовремено.

Префрлање од терапија со антагонист на витамин K (VKA) на терапија со лекот Еликвис

Кога се префрлаат пациенти од терапија со антагонисти на K витамин на терапија со лекот Еликвис, терапијата со варфарин или други VKA треба да се прекине и да се започне со Еликвис кога ќе се постигне вредност на Меѓународен нормализиран сооднос (INR) < 2 .

Префрлање од терапија со Еликвис на терапија со VKA

Кога се префрлаат пациентите од терапија со лекот Еликвис на терапија со витамин K антагонист, употребата на лекот Еликвис треба да се продолжи најмалку уште два дена по започнување со VKA терапија. После два (2) дена од истовремена употреба на Еликвис со



витамин К антагонист терапија, треба да се испита INR пред следната планирана доза со Еликвис. Треба да се продолжи со истовремена употреба на Еликвис и К витамин антагонист се додека не се постигне INR вредност од ≥ 2 .

Постари пациенти

VTet – не е потребно приспособување на дозата (видете дел 4.4 и 5.2).

NVAF - не е потребно приспособување на дозата, само во случај кога се исполнети условите за намалување на дозата (видете *Намалување на дозата* во почетокот на дел 4.2).

Бубрежни нарушувања

Кај пациентите со благи или умерени бубрежни нарушувања важат следниве препораки:

- за третман на DVT, третман на PE и превенција на рекурентни DVT и PE (VTet) не е потребно да се приспособува дозата (видете го делот 5.2).
- за превенција од мозочни удари и системска емболија кај пациентите со NVAF и серумски креатин $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L) на возраст ≥ 80 години и телесна тежина ≤ 60 kg, потребно е да се намали дозата опишана погоре. Во отсуство на други критериуми за намалување на дозата (возраст, телесна тежина), не е потребно да се приспособува дозата (видете го делот 5.2).

Кај пациенти со сериозно бубрежно нарушување, (клиренс на креатинин 15-29 mL/min) се применуваат следните препораки (видете делови 4.4 и 5.2):

- аписабан треба да се користи внимателно за третман на DVT, третман на PE и превенција на рекурентни DVT и PE (VTet).
- за превенција на удар и системска емболија кај пациенти со NVAF, пациентите треба да ја примаат помалата доза аписабан од 2,5 mg два пати дневно.

Кај пациенти со клиренс на креатинин од < 15 mL/min или кај пациенти на дијализа, не постои клиничко искуство и затоа аписабан не се препорачува (видете делови 4.4 и 5.2).

Хепатални нарушувања

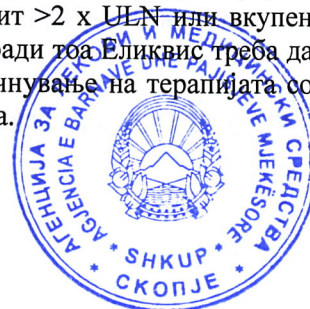
Еликвис е контраиндициран кај пациенти со хепатална болест поврзана со коагулопатија и клинички значаен ризик од крвање (види дел 4.3).

Не се препорачува кај пациенти со тешки хепатални нарушувања (види дел 4.4 и 5.2).

Треба да се користи со претпазливост кај пациенти со благо или умерено хепатално нарушување (Child Pugh A или B). Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено хепатално нарушување (види дел 4.4 и 5.2).

Пациентите со зголемена аланин-аминотрансфераза (ALT)/аспарагин-аминотрансфераза (AST) на хепатални ензими >2 пати над нормалниот горен лимит >2 x ULN или вкупен билирубин $\geq 1,5$ x ULN беа исклучени од клиничките студии. Поради тоа Еликвис треба да се употребува со претпазливост (види дел 4.4 и 5.2). Пред започнување на терапијата со Еликвис, треба да се направи испитување на хепаталната функција.

Телесна тежина



VTet – не е потребно приспособување на дозата (видете делови 4.4. и 5.2)

NVAF – не е потребно приспособување на дозата, освен во случај кога се исполнети условите за намалување на дозата (Видете *Намалување на дозата* во почетокот на дел 4.2).

Пол

Не е потребно приспособување на дозата (видете дел 5.2)

Пациенти кај коишто ќе се извршува катетерска аблација (NVAF)

Пациентите можат да продолжат со апиксабан додека им се извршува катетерска аблација (види делови 4.3, 4.4 и 4.5).

Пациенти кај коишто ќе се прави кардиоверзија

Апиксабанот може да започне да се дава или да продолжи да се дава кај пациенти со NVAF кај коишто можеби е потребна кардиоверзија.

Кај пациентите што не биле претходно третирани со антикоагуланти, во согласност со воспоставените медицински упатства, треба да се земе предвид исклучување на лев атријален тромб со користење на пристап воден со слика (на пример, трансезофагеална ехокардиографија (ТЕЕ) или компјутерско томографско скенирање (СТ)) пред да се изврши кардиоверзија.

За пациенти кои започнуваат терапија со апиксабан, треба да се даваат 5 mg од лекот два пати дневно, најмалку 2,5 денови (5 единечни дози) пред да се изврши кардиоверзија со цел да се осигури адекватна антикоагулација (види дел 5.1). Режимот на дозирање треба да се намали до 2,5 mg апиксабан кој ќе се дава два пати дневно, најмалку 2,5 денови (5 единечни дози) доколку пациентот ги исполнува критериумите за намалување на дозата (видете ги деловите *Намалување на дозата* и *Бубрежни нарушувања погоре*).

Ако треба да се направи кардиоверзија пред да може да се дадат 5 дози на апиксабан, треба да се даде почетна доза од 10 mg, а потоа да следува доза од 5 mg двапати дневно. Режимот на дозирање треба да се намали на почетна доза од 5 mg, а потоа 2,5 mg двапати дневно ако пациентот ги исполнува условите за намалување на дозата (видете ги деловите *Намалување на дозата* и *Бубрежни нарушувања погоре*). Почетната доза треба да се даде најмалку 2 часа пред кардиоверзијата (видете го делот 5.1).

За сите пациенти кај кои ќе се извршува кардиоверзија, пред да се изврши кардиоверзијата, треба да се потврди дека пациентот зема апиксабан како што е препишано. Одлуките за започнување и времетраење на терапијата треба да се носат врз основа на воспоставените препораки за антикоагулантна терапија кај пациенти кај коишто ќе се прави кардиоверзија.

Пациенти со NVAF и акутен коронарен синдром (ACS) и/или перкутана коронарна интервенција (PCI)

Има ограничено искуство со третманот со апиксабан во препорачаната доза за пациенти со NVAF кога се користи во комбинација со антиромбоцитни агенси кај пациенти со ACS и / или подложени на PCI по постигнување на хемостаза (види делови 4.4, 5.1).

Педијатриска популација



Безбедноста и ефикасноста на Еликвис кај деца и адолесценти помлади од 18 години не е докажана. Тековно достапните податоци за превенција од тромбоемболизам се опишани во делот 5.1, но не може да се даде препорака за дозирање.

Метод на администрација

За орална употреба

Еликвис треба да се проголта со вода, со или без храна.

За пациентите што не може да ги голтаат цели, таблетите Еликвис може да се издробат и да се измешаат со вода, 5% гликоза со вода (Г5В), сок од јаболка или со јаболково пире и веднаш да се внесат орално (види дел 5.2). Освен тоа, таблетите Еликвис може и да се издробат и да се измешаат со вода или Г5В и веднаш да се внесат преку назогастрична сонда (види дел 5.2).

Издробените таблети Еликвис се стабилни во вода, Г5В, сок од јаболка и јаболково пире најмногу 4 часа.

4.3. Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанца или на било кој ексципиент наведен во дел 6.1.
- Активно клинички значајно крвање.
- Хепатално заболување поврзано со коагулопатија и клинички значаен ризик за крвање (види дел 5.2)
- Лезија или состојба ако се смета за значителен ризичен фактор за големи крварења. Тука може да спаѓаат тековна или неодамнешна гастроинтестинална улцерација, присуство на малигни неоплазми кај висок ризик на крвање, неодамнешна мозочна или 'рбетна повреда, неодамнешна операција на мозок, 'рбет, или офталмолошка операција, неодамнешна интракранијална хеморагија, познати или суспектни езофагеални варикси, артериовенозни малформации, васкуларни аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности.
- Истовремен третман со било кој друг антикоагулантен агенс на пр. нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекуларни хепарини (еноксапарин, далтепарин, итн.), деривати на хепарин (фондапаринукс, итн.), орални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, дабигатран, итн.) освен под специфични услови на промена на антикоагулантна терапија (видете дел 4.2), кога UFH е даден во дози непходни за одржување на отворен централен венозен или артериски катетер или кога UNF се дава за време на катетерска аблација за атријална фибрилација (видете дел 4.4 и 4.5).

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Хеморагичен ризик

Како и со другите антикоагулантни препарати, пациентите кои го земаат лекот аликсабан треба внимателно да бидат набљудувани за постоење на знаци на крвање. Се препорачува употреба со претпазливост во услови на зголемен ризик од хеморагија. Употребата на аликсабан треба да биде прекината во случај на тешки хеморагични случаи (види дел 4.8 и 4.9).



Иако третманот со апиксабан не бара рутинско следење на изложеноста, калибриран квантитативен тест за анти-фактор Ха може да биде корисен во вонредни ситуации каде информациите за изложеноста на апиксабан може да помогнат во клиничките одлуки, на пример, предозирање или итна операција (види дел 5.1).

Достапен е агенс за запирање на активноста на анти-фактор Ха на апиксабан.

Интеракција со останати лекови кои предизвикуваат хемостази

Како резултат на зголемен ризик од крвање, истовремена употреба со останати антикоагулантни препарати е контраиндицирана (види дел 4.3)

Истовремена употреба на лекот апиксабан со антитромбоцитни препарати го зголемува ризикот од крвање (види дел 4.5). Потребна е внимателност и кога пациентите се третирани истовремено со селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI) или со инхибитори на повторното преземање на серотонинот и норепинефринот (SNRI) или со не-стероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи и ацетил салицилна киселина.

Останати инхибитори на тромбоцитната агрегација не се препорачува истовремено да се употребуваат заедно со апиксабан, после хируршка интервенција (види дел 4.5).

Кај пациенти со атријална фибрилација и состојба која наметнува моно или двојна антиагрегациона терапија, треба да биде направена внимателна проценка на потенцијалните придобивки во однос на потенцијалните ризици пред да се комбинира терапијата со Еликвис.

Во клиничките студии кај пациенти со атријална фибрилација, истовремената употреба на ацетил салицилна киселина го зголемува ризикот од тешки крварења со апиксабан од 1,8% годишно до 3,4% годишно и го зголемува ризикот од крвање со варфарин од 2,7% годишно до 4,6% годишно. Во ова клиничка студија, имаше ограничена употреба (2,1%) на едновремена употреба на двојна антиагрегациона терапија (види дел 5.1).

Во клиничка студија биле вклучени пациенти со атријална фибрилација со ACS и/или пациенти кај кои била извршена PCI и бил планиран период на третман со инхибитор на P2Y12, со или без ASA, и орален антикоагуланс (со апиксабан или VKA) во временски период од 6 месеци. Истовремената употреба на ASA го зголеми ризикот од масовно крвање според ISTH (Меѓународно здружение за тромбоза и хемостаза) или CRNM (клинички релевантно немасовно) крвање кај пациенти третирани со апиксабан од 16,4% на годишно ниво на 33,1% на годишно ниво (види дел 5.1).

Во клиничка студија на високо ризични пациенти после акутен коронарен синдром, без атријална фибрилација, карактеризан со бројни срцеви и несрцеви пропратни болести, кои добивале ацетил салицилна киселина или комбинација од ацетил салицилна киселина и клопидогрел, е регистрирано значително зголемување на ризикот од ISTH масивно крвање кај пациентите третирани со апиксабан (5.13% годишно) споредено со плацебо (2.04% годишно).

Употреба на тромболитички лекови во третман на акутен исхемичен мозочен удар

Има ограничено искуство со употребата на тромболитични агенси во третман на акутен исхемичен мозочен удар кај пациенти кои примале апиксабан (види дел 4.5).



Пациенти со вештачки залистоци на срцето

Безбедноста и ефикасноста на апиксабан не е проучувана кај пациенти со вештачки залистоци на срцето со или без атријална фибрилација. Затоа, во тие услови не се препорачува употребата на апиксабан.

Пациенти со антифосфолипиден синдром

Оралните антикоагуланти со директно дејство (DOACs), вклучително апиксабан, не се препорачуваат за пациенти кои имаат историја на тромбоза и за кои е дијагностициран антифосфолипиден синдром. Особено, за пациенти кои се тројно позитивни (антикоагулант на лупус, антитела на антикардиолипин, како и антитела против бета-2-гликопротеин I), третманот со DOACs може да се поврзе со зголемени стапки на рекурентни тромботични настани во споредба со терапијата со антагонист на витамин К.

Хируршки и инвазивни процедури

Терапијата со апиксабан треба да биде прекината најмалку 48 часа пред елективни хируршки или инвазивни процедури со умерен или висок ризик од крвање. Ова вклучува интервенции за кои можноста за клиничко значително крвање не може да биде исклучена или кај која ризикот од појава на крвање е неприфатлив.

Терапијата со лекот апиксабан треба да биде прекината најмалку 24 часа пред елективни хируршки или инвазивни процедури со низок ризик на крвање. Ова вклучува интервенции кај кои се очекува минимално крвање, не-критично по локација и лесно контролирано.

Доколку операцијата или инвазивната процедура не може да се одложи, потребна е соодветна претпазливост, имајќи во предвид зголемениот ризик од крвање. Ризикот од крвање треба да се земе во предвид наспроти итноста од интервенцијата.

Апиксабан може да биде повторно вклучен во терапијата по извршената инвазивна процедура или хируршка интервенција штом е можно, под услов клиничката ситуација да овозможува и да е постигната соодветна хемостаза (видете дел 4.2 за кардиоверзија).

За пациенти кај коишто ќе се врши катетерска аблација за атријална фибрилација, третманот со апиксабан не треба да се прекинува (видете дел 4.2, 4.3 и 4.5).

Привремен прекин

Исклучување на антикоагулантите, вклучувајќи го и препаратот апиксабан, при активно крвање, елективна хируршка интервенција, или инвазивни процедури, ги доведуваат пациентите во зголемен ризик од тромбоза. Отстапувања во терапијата треба да се избегне и доколку терапијата со апиксабан треба да биде привремено прекината поради било која причина, Еликвис треба повторно да биде вклучен во терапијата што е можно поскоро.

Хемодинамично нестабилни пациенти со РЕ или пациенти на коишто им е потребна тромболиза или пулмонарна емболектомија

Апиксабан не се препорачува како алтернатива за нефракциониран хепарин кај пациенти со пулмонарна емболија коишто се хемодинамично нестабилни или примаат тромболиза или пулмонарна емболектомија бидејќи безбедноста и ефикасноста на апиксабан не е утврдена кај овие клинички состојби.

Пациенти со активен канцер

Пациентите со активен канцер може да бидат изложени на висок ризик од венозен тромбоемболизам и крвање. Кога апиксабан се зема предвид за третман на ДВТ или РЕ,



кај пациенти со канцер, треба исто така да се изврши внимателна процена на придобивките наспроти ризиците (видете исто така дел 4.3) .

Пациенти со бубрежно оштетување

Ограничените клинички податоци укажуваат дека концентрациите на апиксабан во плазмата се зголемени кај пациенти со сериозно бубрежно оштетување (клиренс на креатинин од 15-29 mL/min) што може да доведе до зголемен ризик од крвање. За третман на DVT, третман на PE и превенција на рекурентни DVT и PE (VTEt), апиксабан треба да се користи внимателно кај пациенти со сериозно бубрежно оштетување (клиренс на креатинин 15-29 mL/min) (видете делови 4.2 и 5.2).

За превенција на удар и системски емболизам кај пациенти со NVAf, пациенти со сериозно бубрежно оштетување (клиренс на креатинин 15-29 mL/min) и пациенти со серум креатинин $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L) поврзани со старост ≥ 80 години или телесна тежина ≤ 60 kg треба да земат помала доза на апиксабан 2,5 mg два пати на ден. (види 4.2).

Кај пациенти со клиренс на креатинин <15 mL/min или кај пациенти на дијализа, нема клиничко искуство и затоа апиксабан не се препорачува (видете делови 4.2 и 5.2).

Постари пациенти

Со зголемување на возраста, се појавува зголемен ризик од хеморагија (видете поглавје 5.2). Исто така, при истовремена употреба на апиксабан со ацетил салицилна киселина кај постари пациенти треба да се употребува со внимателност заради потенцијалниот висок ризик од крвање.

Телесна тежина

Малата телесна тежина (<60 kg) го зголемува ризикот од хеморагија (видете дел 5.2).

Пациенти со хепатално нарушување

Апиксабан е контраиндициран кај пациенти со хепатални заболувања поврзани со коагулопатија и клинички значителен ризик од крвање (види дел 4.3).

Не се препорачува кај пациенти со тешки хепатални нарушувања (види дел 5.2).

Треба да се користи со внимателност кај пациенти со благо или умерено хепатално нарушување (Child Pugh A или B) (види дел 4.2 или 5.2)

Пациентите со зголемени хепатални ензими >2 пати над нормалниот горен лимит (ALT/AST $>2 \times$ ULN) беа исклучени од клиничките студии. Поради тоа апиксабан треба да се користи внимателно кај оваа популација (види дел 5.2). Пред започнување на терапијата со апиксабан, треба да се направи испитување на црнодробната функција.

Интеракција со инхибитори на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и P- гликопротеин (P-gp)

Не се препорачува употреба на лекот апиксабан кај пациенти кои истовремено примаат системска терапија со јаки инхибитори на CYP3A4 и на P-gp, како што се азол-антимикотици (на пример кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеаза инхибитори (на пример ритонавир). Овие медицински препарати може да ја зголемат изложеноста на апиксабан до 2 пати (види дел 4.5) или повеќе во присуство на дополнителни фактори кои ја зголемуваат изложеноста на (пр. тешко ренално нарушување).



Интеракција со индуктори на CYP3A4 и на P-гр

Истовремена употреба на препаратот апиксабан со моќни CYP3A4 и P-гр индуктори (на пример, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал или кантарион) може да доведе до приближно 50% намалување на апиксабан изложеност. Во клиничка студија со пациенти со атријална фибрилација, беше забележана намалена ефикасност и поголем ризик од крвање со истовремена употреба на апиксабан со моќни индуктори на двете CYP3A4 и P-гр споредено со монотерапија на апиксабан. Кај пациентите што примаат истовремено систематски третман со моќни CYP3A4 и P-гр индуктори, да се применат следните препораки (видете дел 4.5):

- апиксабан треба да се употребува внимателно за превенција на удар и системски емболизам кај пациенти со NVAF и за превенција на рекурентни DVT и PE,
- апиксабан не треба да се користи за третман на DVT и третман на PE бидејќи ефикасноста може да се наруши

Лабораториски параметри

Коагулационите параметри [протромбинско време (PT), INR и активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT)], реагираат според очекувањата од механизмот на дејство на апиксабан. Промените кои се забележани во коагулационите тестови во очекуваната терапевтска доза се мали и се предмет на висок степен на варијабилност (види дел 5.1)

Информации за ексципиентите

Препаратот Еликвис содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми од галактоза нетолеранција, целосна дефициенција на лактоза или глукозно-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една таблета, а со тоа може да се каже и дека не содржи натриум.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракции

CYP3A4 и P-гр инхибитори

Истовремена употреба на апиксабан со кетоназол (400 mg еднаш дневно) - моќен CYP3A4 и P-гр индуктор, доведува до двојно зголемување на средната AUC на апиксабан и 1,6-пати зголемување на средната апиксабан C_{max} .

Не се препорачува едновремена употребата на апиксабан кај пациенти кои примаат системска терапија со моќни CYP3A4 и P-гр инхибитори, како што се азолни антимикотици (на пример: кетоназол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеаза инхибитори (на пример ритонавир) (види дел 4.4).

Активните супстанции кои не се сметаат за силни инхибитори и на двата CYP3A4 и P-гр (како на пример: амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, квинидин, верапамил) се очекува да ја зголемат плазма концентрацијата на апиксабан до помал степен. Не е потребно прилагодување на дозата на апиксабан кога се дава истовремено со агенсите коишто не се моќни инхибитори на CYP3A4 и P-гр. На пример, дилтиазем (360mg еднаш на ден) се смета за умерен CYP3A4 инхибитор и слаб P-гр инхибитор, доведува до 1,4 пати зголемување на средната AUC на апиксабан и 1.3 пати зголемување на C_{max} .

Напроксен (500 mg единечна доза) е инхибитор на P-гр, но не е CYP3A4 инхибитор, доведува до 1,5 пати и 1,6 пати зголемување на средната апиксабан AUC и C_{max} соодветно.



Кларитромицин (500 mg, двапати дневно), инхибитор на P-гр и моќен инхибитор на CYP3A4, доведува до 1,6 пати и 1,3 пати зголемување на средната апиксабан AUC и C_{max} соодветно.

CYP3A4 и P-гр индуктори

Истовремена употреба на апиксабан со рифампицин, силен индуктор и на CYP3A4 и на P-гр, доведува до 54% и 42% намалување на средната AUC и C_{max} соодветно. Истовремена употреба со други моќни CYP3A4 и P-гр индуктори (на пример фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или кантарион) исто така може да доведе до намалена апиксабан плазма концентрација. Не е потребно прилагодување на дозата на апиксабан за време на истовремена терапија со ваквие лекови, како и да е, кај пациентите коишто примаат истовремен системски третман со моќните CYP3A4 индуктори, апиксабан треба внимателно да се користи за превенција на удар или системски емболизам кај пациенти со NVAf и за превенција на рекурентни DVT и PE. Апиксабан не се препорачува за третман на DVT и PE кај пациенти коишто истовремено примаат системски третман со моќни индуктори на CYP3A4 и на P-гр бидејќи ефикасноста може да се наруши (види дел 4.4).

Антикоагуланти, инхибитори на тромбоцитната агрегација, SSRI/SNRI и HCAИЛ

Заради зголемен ризик од крвање, истовремена употреба со било кој друг антикоагулант е контраиндицирана, освен во специфични околности кога се менува антикоагулантната терапија, кога се дава UFH во дози што се неопходни за да се одржи отворен централен венозен или артериски катетер или кога се дава UFH за време на катетерска аблација за атријална фибрилација (види дел 4.3).

При комбинирана терапија на еноксапарин (40 mg еднаш дневно) со апиксабан (5 mg еднаш дневно) забележан е адитивен ефект на инхибиција на активноста на факторот Ха.

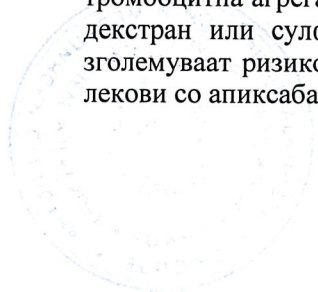
Не се забележани фармакокинетски или фармакодинамски интеракции при истовремена употреба на апиксабан и ацетилсалицилна киселина 325 mg еднаш дневно.

При истовремена употреба на апиксабан со клопидогрел (75 mg еднаш дневно) или комбинација на клопидогрел 75 mg и ацетил салицилна киселина 162 mg еднаш дневно или со прасугрел (60 mg следено со 10 mg еднаш дневно), во Фаза I клинички испитувања, не е забележано значително продолжување на времето на крвање, или дополнителна инхибиција на тромбоцитната агрегација, споредено со администрација на антитромбоцитни средства без апиксабан. Зголемувањата на коагулационите тестови (PT, INR и aPTT) се конзистентни со ефектите при самостојна апликација на апиксабан.

Напроксен (500 mg), инхибитор на P-гр, доведува до 1,5 пати и 1,6 пати зголемување на средната апиксабан AUC и C_{max} соодветно. Соодветно зголемување на коагулационите тестови е регистрирано и кај апиксабан. Не се забележани промени во ефектот на напроксен на арахидонска киселина- предизвикана тромбоцитна агрегација и не е забележано клинички значајно продолжување на времето на крвање по истовремена употреба на апиксабан и напроксен.

Покрај овие податоци, можно е кај некои индивидуи кои имаат поистакнат фармакодинамски одговор на антиагрегационите препарати се применуваат истовремено со апиксабан. Неопходна е претпазливост при истовремена употреба на препаратот Апиксабан со SSRI/SNRI, HCAИЛ, ASA и/или инхибитори на P2Y₁₂ бидејќи овие лекови вообичаено го зголемуваат ризикот од крвање. (види дел 4.4).

Има ограничено искуство со истовремена администрација на други инхибитори на тромбоцитна агрегација (како што се антагонисти на рецептор на GPIIb/IIIa, дипиридабол, декстран или сулфинипразон) или тромболитички агенси. Бидејќи таквите агенси го зголемуваат ризикот од крвање, не се препорачува истовремена администрација на тие лекови со апиксабан (види дел 4.4).



Други конкомитантни терапии

Не се забележани клинички значајни фармакокинетски или фармакодинамски интеракции при истовремена употреба на апиксабан со ателолол или фамотидин. Истовремена употреба на апиксабан 10 mg со ателолол 100 mg немаат клинички значителен ефект на фармакокинетиката на апиксабан. При администрација на овие два лека заедно, средните вредности на AUC и C_{max} на апиксабан се 15% и 18% пониски отколку при поединечна употреба. Употребата на апиксабан 10mg со фамотидин 40mg нема ефект врз AUC или C_{max} на апиксабан.

Ефекти на апиксабан на останатите лекови

Студиите ин витро со апиксабан не покажале инхибиторен ефект врз активноста на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, или CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) и слаб инхибиторен ефект врз активноста на CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) во концентрации кои се значително поголеми од пикот на плазма концентрациите, забележани кај пациентите. Апиксабан не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 при концентрации до 20 μM . Поради тоа не се очекува апиксабан да го промени метаболниот клиренс на истовремено употребените лекови кои се метаболизираат преку овие ензими. Апиксабан не е значаен инхибитор на P-гр.

Во истражувањата со здрави испитаници, како што е опишано подолу, апиксабан значително не влијае на фармакокинетиката на дигоксин, напроксен, или ателолол.

Дигоксин

Истовремена употреба на апиксабан (20 mg еднаш дневно) и дигоксин (0.25 mg еднаш дневно)- супстрат на P-гр, не влијае на AUC или C_{max} на дигоксин. Затоа апиксабан не инхибира P-гр посредство транспорт на подлогата.

Напроксен

Истовремена употреба на единечна доза на апиксабан (10 mg) и напроксен (500 mg), вообичаено употребуван НСАИЛ, нема влијание на напроксен AUC или C_{max} .

Ателолол

Истовремена употреба на единечна доза на апиксабан (10 mg) и ателолол (100 mg), вообичаен бета-блокатор, нема влијание врз фармакокинетиката на ателолол.

Активен јаглен

Употребата на активен јаглен ја намалува изложеноста на апиксабан (види дел 4.9).

4.6 Плодност, бременост и доене

Бременост

Не постојат податоци за употреба на апиксабан кај бремени жени. Студиите на животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во поглед на репродуктивната токсичност (видете Дел 5.3). Како мерка на претпазливост, се претпочита да се избегнува употреба на апиксабан за време на бременоста.

Доене

Не е познато дали апиксабан или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко кај човек. Расположивите податоци кај животни покажале екскреција на апиксабан во млекото (видете Дел 5.3). Ризик за доенчето не може да се исклучи.



Потребно е да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине/да не се започнува терапијата со апиксабан притоа земајќи ја предвид придобивката од доењето на детето и придобивките од терапијата за жената.

Фертилноста

Испитувањата кај животни со примена на апиксабан, не покажуваат ефект врз плодноста (види дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Еликвис нема или има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносен профил

Безбедноста на апиксабан е испитувана во 4 Фаза III клинички студии во коишто беа вклучени повеќе од 15000 пациенти: повеќе од кај 11000 пациенти во NVAF студии и повеќе од 4000 пациенти од студии за третман на VTE (VTEt), со средна вкупна изложеност на апиксабан 1,7 години и 221 дена соодветно (видете дел 5.1).

Чести несакани реакции на апиксабан беа епистакса, контузија, хематурија, хематом, очна хеморагија, и гастроинтестинална хеморагија беа контузија, епистакса и хематом (видете табела 2 за профил на несакани реакции и фреквенции по индикација).

Во студиите за NVAF, вкупната инциденца на несакани реакции кои се поврзани со крвање со апиксабан е 24,3% во споредбена студија на апиксабан наспроти варфарин и 9,6% во споредбена студија на апиксабан наспроти ацетилсалицилна киселина. Во истражувањето апиксабан наспроти варфарин инциденцата на ISTH масивно гастроинтестинално крвање (вклучувајќи крвање од горниот гастроентестинален тракт, долниот гастроинтестинален тракт и ректално крвање) со апиксабан е 0,76% годишно. Инциденцата на ISTH масивно интраокуларно крвање со апиксабан била 0,18% годишно.

Во студиите за VTEt, целокупната појава на несакани реакции поврзани со крвање со апиксабан беше 15,6% во студијата за апиксабан наспроти еноксапарин/варфарин и 13,3% во студијата за апиксабан наспроти плацебо (видете дел 5.1).

Табеларен преглед на несакани дејства

Во табела 1 се прикажани несаканите дејства според класата на системски органи и според нивната фреквенција: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$); не познати (не можат да се проценат врз основа на достапните податоци) за NVAF и VTEt соодветно.

Табела 2: Табеларен преглед на несакани дејства

Класа на системски органи	Превенција на удар и системска емболија кај возрасни пациенти со NVAF, со еден или повеќе ризични фактори (NVAF)	Третман на DVT и PE и превенција на рекурентни DVT и PE (VTEt)



<i>Нарушувања на крвниот и лимфниот систем</i>		
Анемија	Вообичаени	Вообичаени
Тромбоцитопенија	Невообичаени	Вообичаени
<i>Нарушување имунолошкиот систем</i>		
Хиперсензитивност, алергиски едем и анафилакса	Невообичаени	Невообичаени
Пруритус	Невообичаени	Невообичаени*
Ангиоедем	Непознато	Непознато
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>		
Мозочна хеморагија [†]	Невообичаени	Ретки
<i>Нарушувања на очите</i>		
Очна хеморагија (вклучувајќи коњуктивна хеморагија)	Чести	Невообичаени
<i>Васкуларни нарушувања</i>		
Хеморагија, хематом	Чести	Чести
Хипотензија (вклучително и процедурална)	Вообичаени	Невообичаени
Интра-абдоминална хеморагија	Невообичаени	Непознати
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>		
Епистакса	Чести	Чести
Хемоптиза	Невообичаени	Невообичаени
Хеморагија на респираторен тракт	Ретки	Ретки
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>		
Гадење	Вообичаени	Вообичаени
Гастроинтестинална хеморагија	Чести	Чести
Хеморoidна хеморагија	Невообичаени	Невообичаени
Хеморагија во устата	Невообичаени	Вообичаени
Хематохемија	Невообичаени	Невообичаени



Ректална хеморагија, гингивално крвање	Чести	Чести
Ретроперитонеална хеморагија	Ретки	Непознати
<i>Хепатобилијарни нарушувања</i>		
Абнормални вредности на функцијата на црниот дроб, покачена аспартат аминотрансфераза, покачена алкална фосфатаза во крвта, покачен билирубин во крвта	Невообичаени	Невообичаени
Покачена гама-глутамил трансфераза	Вообичаени	Вообичаени
Покачена аланин аминотрансфераза	Невообичаени	Вообичаени
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>		
Исип на кожата	Невообичаени	Вообичаени
Алопеција	Невообичаено	Невообичаено
Erythema multiforme	Многу ретки	Непознати
Кожен васкулитис	Непознати	Непознати
<i>Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво</i>		
Мускулна хеморагија	Ретки	Невообичаени
<i>Бубрежни и уринарни нарушувања</i>		
Хематурија	Чести	Чести
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките</i>		
Абнормална вагинална хеморагија, уrogenитална хеморагија	Невообичаени	Вообичаени
<i>Опити нарушувања и состојби на местото на администрацијата</i>		
Крвање на местото наапликација	Невообичаени	Невообичаени
<i>Испитувања</i>		
Позитивни окултни крваења	Невообичаени	Невообичаени
<i>Повреди, загадување и компликации од процедурата</i>		



Контузија	Чести	Чести
Постпроцедурална хеморагија (вклучително и постпроцедурален хематом, хеморагија на раната, хематом на местото на пункција на крвниот сад и хеморагија на местото на катетерот), секреција на раната, хеморагија на местото на инцизија (вклучително и хематом на местото на инцизија), оперативна хеморагија	Невообичаени	Невообичаени
Тревматска хеморагија	Невообичаени	Невообичаени

* Нема појави на генерализиран пруритус во CV185057 (долготрајна превенција од VTE)

† Терминот „мозочна хеморагија“ ги опфаќа сите интракранијални или интраспинални хеморагии (т.е. хеморагичен мозочен удар или путамен, хеморагии во малиот мозок, интравентрикуларни или субдурални хеморагии).

Употребата на апиксабан може да биде поврзана и со зголемување на ризикот на окултно или јасно крвање од било кое ткиво или орган што може да доведе до постхеморагична анемија. Знаците, симптомите и тежината (вклучувајќи и можен фатален исход) варираат во зависност од локацијата и степенот или должината на крвањето (види делови 4.4 и 5.1).

Пријавување на суспектни несакани реакции

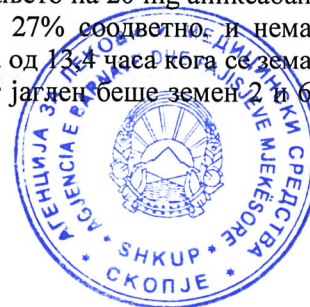
Пријавувањето на суспектните несакани реакции по одобрувањето на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на балансот придобивка/ризик од лекот. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето со апиксабан може да доведе до зголемен ризик од крвање. Во случај на хеморагични компликации, треба да се прекине со третманот и да се утврди изворот на крвањето. Треба да се разгледа можноста за примена на соодветен третман, на пример, хируршка хемостаза, трансфузија на свежо смрзната плазма или употребата на агенс за запирање на инхибиторите на факторот Ха.

Во контролирани клинички студии, орално даден апиксабан кај здрави волонтери во дози до 50 mg дневно во тек на 3 до 7 дена (25 mg два пати на ден 7 дена или 50 mg еднаш дневно 3 дена) не доведува до клинички значајни несакани реакции.

Кај здрави лица, примената на активен јаглен 2 и 6 часа после земањето на 20 mg апиксабан доведува до намалување на средната апиксабан AUC за 50% и 27% соодветно, и нема влијание на C_{max} . Просечниот полуживот на апиксабан се намалува од 13.4 часа кога се зема само апиксабан, до 5.3 часа и 4.9 часа, соодветно, кога активниот јаглен беше земен 2 и 6



часа после апиксабан. Поради тоа, употребата на активен јаглен може да биде од корист за да се совлада предозирање или случајно земање на апиксабан.

Во ситуации кога е потребно да се запре антикоагулантната терапија заради животозагрозувачко или неконтролирано крвање, достапен е агенс за запирање на инхибиторите на факторот Ха (види дел 4.4). Исто така, треба да се земе предвид употребата на комплексни концентрати на протромбин (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Неутрализирањето на фармакодинамичките ефекти на апиксабан, како што покажуваат промените во анализата за генерирање на тромбинот, беше очигледно на крајот од инфузијата и постигна нормални вредности во рок од 4 часа по почетокот на 30-минутна инфузија со PCC со 4 фактори кај здравите испитаници. Но, не постои клиничко искуство при коешто се запира крваењето со производите со PCC со 4 фактори кај лицата што примиле апиксабан. Во моментот нема искуство со употреба на рекомбинантен фактор VIIa кај лица кои се третирани со апиксабан. Рекомбинантен фактор VIIa може да се примени повторно и дозата да се титрира во зависност од намалувањето на крваењето.

Во зависност од локалната достапност, треба да се размисли за консултација со експерт за коагулација во случај на големи крваења.

Хемодијализата го намалува AUC на апиксабан за 14% кај пациенти со бубрежно заболување во краен стадиум (ESRD) кога една доза апиксабан од 5 mg се дава орално. Затоа, хемодијализата не е ефикасен начин за управување со прекумерни дози на апиксабан.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотераписка група: антитромботични агенси, инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF02.

Механизам на дејство

Апиксабан е моќен, орален, реверзибилен, и високоселективен директен инхибитор на фактор Ха. Не е потребен антиромбин III за антиромботична активност. Апиксабан го инхибира слободниот и тромб- поврзан фактор Ха, и протромомбоцитната активност. Апиксабан нема директен ефект на тромбоцитната агрегација, но врши индиректна инхибиција на формирањето на тромбин и развојот на тромби. Со инхибиција на фактор Ха, апиксабан превенира формирање на тромбин и формирање на тромби. Претклиничките испитувања на апиксабан кај животни укажуваат на антиромбоцитна ефикасност кај превенција на артериска и венска тромбоза кај дози кои задржуваат хемостаза.

Фармакодинамско дејство

Фармакодинамскиот ефект на апиксабан зависи од механизмот на дејство (инхибиција на фактор Ха). Како резултат на инхибиција на фактор Ха, апиксабанот го продолжува протомбинското време (PT), INR и активираното парцијално тромбопластинско време (aPTT). Забележаните промени кај овие тестови на коагулација во очекувано терапевтски дози се мали и се предмет на висок степен на варијабилност. Тие не се препорачуваат за проценка на фармакодинамскиот ефект на апиксабан. При анализата за генерирање тромбин, апиксабанот го намали потенцијалот за ендоген тромбин, којшто е мерка за генерирање тромбин во човечката плазма.



Апиксабан исто така покажува и анти-фактор Ха активност, како што се гледа од намалувањето на фактор Ха ензимската активност со многу од готовите анти-фактор Ха китови на пазарот, како и да е сепак резултатите се разликуваат кај поединечни китови. Податоци од клинички студии се достапни само за хромогениот Rotachrom® Хепарин. Анти-фактор Ха активност покажува тесна директна линеарна врска со плазматските концентрации на апиксабан, достигнувајќи максимални вредности за време на пикот на плазма концентрациите на апиксабан. Односот помеѓу плазматските концентрации на апиксабан и анти-фактор Ха активност е приближно линеарен при широк дозен опсег на апиксабан.

Табелата 3 подолу го покажува предвиденото стабилно изложување и активност на анти-факторот Ха за секоја индикација. Кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација коишто примаат апиксабан за превенција на удар и системи емболизам, резултатите покажуваат помалку од 1,7-пати флукуација во највисоките до умерени нивоа. Кај пациентите што примаат апиксабан за третман на DVT и PE или превенција на рекурентни DVT и PE, резултатите покажуваат помалку од 2,2-пати флукуација во највисоките до умерени нивоа.

Табела 3: Предвидено стабилно изложување на апиксабан и активност на анти-фактор Ха

	Апикс. C _{max} (ng/mL)	Апикс. C _{min} (ng/mL)	Апикс. активност на анти-фактор Ха Max (IU/mL)	Апикс. активност на анти-фактор Ха Min (IU/mL)
Средна вредност [5, 95 проценти]				
<i>Превенција на удар и системски емболизам: NVAF</i>				
2,5 mg двапати дневно*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg двапати дневно	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Третман на DVT, третман на PE и превенција од рекурентни DVT и PE (VTEt)</i>				
2.5 mg двапати дневно	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg двапати дневно	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2.1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg двапати дневно	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4.2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Популација со прилагодена доза врз основа на 2 од 3 критериуми за намалување на дозата во студијата АРИСТОТЕЛ.

Иако при третман со апиксабан нема потреба од рутински следење на изложеноста, калибриран квантитативен тест за анти-фактор Ха може да биде корисен во исклучителни ситуации кога информациите за изложеноста на апиксабан може да помогне при клинички одлуки, на пример при предозирање и итна хируршка интервенција.

Клиничката ефикасност и безбедност



Превенција на удар и системски емболизам кај пациенти без невалвуларна атријална фибрилација (NVAF)

Вкупно 23799 пациенти биле рандомизирани во клиничката програма (ARISTOTLE: апиксабан наспроти варфарин, AVERROES: апиксабан наспроти ASA), вклучувајќи и 11927 испитаници рандомизирани на апиксабан. Дизајнот на програмата има за цел да се демонстрира ефикасноста и безбедноста на апиксабан за превенција на мозочен удар и системски емболизам кај пациенти со не валвуларна атријална фибрилација (NVAF) и еден или повеќе дополнителни фактори на ризик, како што се:

- пред мозочен удар или минлив исхемичен напад (TIA)
- возраст ≥ 75 години
- хипертензија
- дијабетес мелитус
- симптоматска срцева слабост (NYHA класа $\geq$ II)

ARISTOTLE студија

Во студијата ARISTOTLE вкупно 18201 пациенти биле рандомизирани во двојно слепа студија - третман со апиксабан 5 mg двапати дневно (или 2,5 mg двапати дневно кај селектирани пациенти [4,7%], види дел 4.2) или варфарин (целни INR опсег 2,0-3,0), пациентите се изложени на тестирање на активната супстанција за период од просек 20 месеци.

Просечната возраст на пациентите е 69,1 години, просечната CHADS₂ полувреме беше 2,1 и 18,9% од пациентите имале претходно мозочен удар или TIA.

Во истражувањето, апиксабан постигнал статистички значајна супериорност во примарната цел на превенција од мозочен удар (хеморагични или исхемични) и системски емболизам (види Табела 4), споредено со варфарин.

Табела 4: Резултат на ефикасност кај пациенти со атријална фибрилација во ARISTOTLE студија

	Апиксабан N=9120 n(%/год.)	Варфарин N=9081 n(%/год.)	Hazard Ratio (95% CI)	P-Вредност
Инсулт или системски емболизам	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Мозочен удар				
Исхемичен или неопределен	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Хеморагичен	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Системски емболизам	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

За пациенти кои беа рандомизирани на варфарин, просечниот процент на време во терапевтскиот опсег (TTR) (INR 2-3) е 66%.

Апиксабан покажува намалување на мозочен удар и системски емболизам во споредба со варфарин, при различни нивоа на централен TTR, во највисокиот квартал од TTR спрема центарот, релативниот ризик на апиксабан споредбено со варфарин е 0,73 (95% CI, 0,38; 1,40).

Клучни секундарни крајни цели за масивно крвање и смрт од било каква причина се тествани во однапред утврдена стратегија за хиерархиски тестирања за да се контролира вкупната тип 1 грешка во студијата. Статистички значајна супериорност е постигната во клучните секундарни крајни цели, како за големо крвање, така и за смрт од било каква причина (види Табела 5). Со подобрување на следење на INR, се намалија набљудуваните придобивки на апиксабан споредбено со варфарин во однос на смрт од било која причина.

Табела 5: Секундарни цели кај пациенти со атријална Фибрилација во ARISTOTLE студија

	Апиксабан N=9088 n(%/год.)	Варфарин N=9052 n(%/год.)	Hazard Ratio (95% CI)	P-Вредност
Исход од крвање				
Масивни*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Фатални	10 (0,06)	37 (0,24)		
Интракранијални	52 (0,33)	122 (0,80)		
Масивни + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Сите	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Останати цели				
Смрт (од сите причинители)	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Миокарден инфаркт	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Големи крвање дефинирани по Меѓународно друштво на Тромбоза и Хемостаза (ISTH) критериуми.

† Клинички значајни не-масивни (Clinically Relevant Non-Major)

Вкупната инциденца на прекин на терапија како резултат на несакани реакции изнесува 1,8% за апиксабан и 2,6% за варфарин во студијата ARISTOTLE. Резултатите во однос на ефикасноста за претходно утврдените подгрупи, вклучувајќи CHADS₂ резултат, возраст, телесна тежина, пол, статус на бубрежната функција, претходен мозочен удар или TIA и дијабетес одговараат на примарните резултати за ефикасноста на вкупната испитувана популација во текот на оваа студија.

Инциденцата на ISTH масивни гастроинтестинални крварења (вклучувајќи горнен GI, долен GI, и ректални крварења) е 0,76%/годишно со апиксабан и 0,86%/годишно со варфарин.

Резултатите во однос на масивно крвање за претходно утврдените подгрупи, вклучувајќи CHADS₂ резултат, возраста, телесната тежина, пол, статус на бубрежната функција, претходен мозочен удар или TIA и дијабетес, одговараат на резултатите за општата популација испитувана во студијата.

AVERROES студија



Во истражувањето AVERROES вкупно 5598 пациенти се сметаат за несоодветни за VKA, од страна на истражувачот беа рандомизирани за третман со апиксабан 5 mg двапати дневно (или 2,5 mg двапати дневно кај селектирани пациенти [6,4%], види дел 4.2) или ацетил салицилна киселина. ASA е дадена како едократна дневна доза од 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), или 324 mg (6.6%) во дискреција на истражувачот. Пациентите биле изложени на испитуваната активна супстанција во период со средна вредност од 14 месеци. Просечната возраст беше 69,9 години, средната CHADS₂ резултатот 2,0 и 13,6% од пациентите имале претходно мозочен удар или TIA.

Најчестите причини за недостаток на докази за VKA терапијата во студијата AVERROES вклучуваат неможност/мала веројатност да се постигнат вредностите на INR во рамките на потребните интервали (42,6%) пациентот одбива лекување со VKA (37,4%), CHADS₂ резултат = 1 и лекарот не препорача лекување со VKA (21,3%), не може да се смета дека пациентот ќе се придржува кон упатствата за лекување со лекот VKA (15,0%), и потешкотии / очекувани потешкотии во контакт со пациентот во случај на потреба од итна промена на дозата (11,7%).

AVERROES беше рано прекината врз основа на препораките од страна на Data Monitoring Committee поради јасен доказ за намалување на мозочен удар и системски емболизам со прифатлив безбедносен профил.

Вкупниот прекин како резултат на несакани реакции беше 1,5% за апиксабан и 1,3% за ASA во AVERROES студијата.

Во истражувањето апиксабан постигнува статистички значајна супериорност во однос на примарната цел на превенција од мозочен удар (хеморагичен, исхемичен или неодреден) или системски емболизам (види Табела 6) во споредба со ASA.

Табела 6: Резултати на клучната ефикасност кај пациенти со атријална фибрилација во AVERROES студија

	Апиксабан N=2807 n(%/год.)	ASA N=2791 n(%/год.)	Hazard Ratio (95% CI)	P-Вредност
Мозочен удар или системски емболизам*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	<0,0001
Мозочен удар				
Исхемичен или неодреден	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Хеморагичен	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Системски емболизам	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Мозочен удар, системски емболизам, МИ, или васкуларна смрт**	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Миокарден инфаркт	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Васкуларна смрт	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87	



			(0,65; 1,17)	
Смрт од сите причинители [†]	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Оценет од секвенцијални тестирање стратегија дизајнирана со цел да се контролира целокупната тип I грешка во процесот на испитувањето.

[†] Секундарна цел.

Немаше статистички значајна разлика во инциденцата на масивни крварења помеѓу апиксабан и ASA (види Табела 7).

Табела 7: Случаи на крвање кај пациенти со атријална фибрилација во студијата AVERROES

	Апиксабан N=2798 n(%/год.)	ASA N=2780 n(%/год.)	Hazard Ratio (95% CI)	P- Вредност
Масивни*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Фатални, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Интракранијални, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Тешки + CRNM [†]	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Сите	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

*Масивни крварења дефинирани по критериуми на International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

[†] Клинички значајни не-масивни (Clinically Relevant Non-Major)

Пациенти со NVAF и ACS и/или пациенти кај кои е извршена PCI

Во AUGUSTUS, рандомизирана, отворена контролирана студија користејќи 2X2 факторски дизајн, биле вклучени 4614 пациенти со NVAF кои имале ACS (43%) и/или кај кои била извршена PCI (56%). Сите пациенти примале терапија во позадина со инхибитор на P2Y12 (клопидогрел: 90,3%) пропишан според локалните стандарди за здравствена нега.

Пациентите биле рандомизирани до 14 дена по ACS и/или PCI или со апиксабан од 5 mg два пати на ден (2,5 mg два пати на ден, ако биле исполнети два или повеќе критериуми за намалување на дозата; 4,2% добија пониска доза) или со VKA и/или ASA (81 mg еднаш на ден) или со плацебо. Средната возраст била 69,9 години, 94% од случаите кои беа рандомизирани имаа резултат за CHA2DS2-VASc > 2, а 47% имаа резултат за HAS-BLED > 3. За пациентите рандомизирани со VKA, времето на терапевтски опсег во проценти (TTR) (INR 2-3) било 56%, со 32% од времето под TTR и 12% над TTR.

Примарната цел на AUGUSTUS беше да се процени безбедноста, при што примарна крајна точка беше масовно крвање според ISTH или CRNM крвање. При споредба на апиксабан со VKA, примарната крајна точка за безбедност при масовно крвање според ISTH или CRNM крвање во 6-ти месец настанала кај 241 (10,5%) и пациенти кои примале апиксабан и кај 332 (14,7%) пациенти од групата кои примале VKA. (HR = 0,69, 95% CI: 0,58, 0,82; двострано p < 0.0001 за неинфериорност и p < 0.0001 за супериорност). За VKA, дополнителните анализи користејќи подгрупи според TTR покажаа дека највисоката стапка на крвање е поврзана со најнискиот квантил на TTR. Стапката на крвање беше слична помеѓу апиксабан и највисокиот квантил на TTR.

При споредба на ASA со плацебо, примарната крајна точка на безбедноста при масовно крвање според ISTH или CRNM крвање во 6-ти месец настанала кај 367 (16,1%) пациенти



во групата на ASA и кај 204 (9,0%) пациенти во групата на плацебо (HR = 1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; двострана $p < 0.0001$).

Поточно, кај пациенти третирани со аписабан, до масовно крвање или CRNM крвање дошло кај 157 (13,7%) и 84 (7,4%) пациенти во групата на ASA и во групата на плацебо, соодветно. Кај пациенти третирани со VKA, масовно или CRNM крвање се случило кај 208 (18,5%) и 122 (10,8%) пациенти во групата на ASA и во групата на плацебо, соодветно.

Другите ефекти на третманот беа оценувани како секундарна цел на студијата, со композитни крајни точки.

При споредба на аписабан со VKA, композитната крајна точка на смрт или повторна хоспитализација настанала кај 541 (23,5%) и 632 (27,4%) пациенти во групата на аписабан и во групата на VKA, соодветно. Композитната крајна точка на смрт или исхемичен настан (мозочен удар, миокарден инфаркт, тромбоза на стентови или итна ревакуларизација) настанала кај 170 (7,4%) и кај 182 (7,9%) пациенти во групата на аписабан и во групата на VKA, соодветно.

При споредба на ASA со плацебо, композитната крајна точка на смрт или повторна хоспитализација настанала кај 604 (26,2%) и 569 (24,7%) пациенти во групата на ASA и во групата на плацебо, соодветно. Композитната крајна точка на смрт или исхемичен настан (мозочен удар, инфаркт на миокардот, тромбоза на стентови или итна ревакуларизација) настанала кај 163 (7,1%) и кај 189 (8,2%) пациенти во групата на ASA и во групата на плацебо, соодветно.

Пациенти кај коишто ќе се прави кардиоверзија

Во отворената, мултицентрична студија EMANATE беа вклучени 1500 пациенти коишто или претходно не биле третирани со орални антикоагуланти или пак примиле таква терапија во период помал од 48 часа и имале закажано кардиоверзија за NVAF. Пациентите биле рандомизирани во сооднос 1:1 на аписабан или на хепарин и/или VKA за превенција на кардиоваскуларни настани. Електрична и/или фармаколошка кардиоверзија била извршена по примени најмалку 5 дози на аписабан од 5 mg двапати дневно (или 2,5 mg двапати дневно кај одредени пациенти (видете го делот 4.2)) или најмалку 2 часа по примена почетна доза од 10 mg (или почетна доза од 5 mg кај одредени пациенти (видете го делот 4.2)) ако било потребно да се направи кардиоверзијата порано. Во групата со аписабан, 342 пациенти примиле почетна доза (331 пациент примиле доза од 10 mg, а 11 пациенти доза од 5 mg).

Немало мозочни удари (0%) во групата со аписабан ($n = 753$), а имало 6 (0,80%) мозочни удари во групата со хепарин и/или VKA ($n = 747$; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64). Смрт настапила кај 2 пациенти (0,27%) во групата со аписабан и кај 1 пациент (0,13%) во групата со хепарин и/или VKA. Не се пријавени случаи на системска емболија.

Случаи на големо крвање и крвање заради CRNM се појавиле кај 3 (0,41%), односно кај 11 (1,50%) пациенти во групата со аписабан, во споредба со 6 (0,83%) и 13 (1,80%) пациенти во групата со хепарин и/или VKA.

Оваа истражувачка студија покажала споредлива ефикасност и безбедност помеѓу групите што примале аписабан и хепарин и/или VKA во услови на кардиоверзија.

Третман на DVT, третман на PE и превенција на рекурентни DVT и PE (VTE)

Клиничката програма (AMPLIFY: аписабан наспроти енокапарин/варфарин, AMPLIFY-EXT: аписабан наспроти плацебо) беше наменета да ја демонстрира ефикасноста и стабилноста на



апиксабан за третман на DVT и/или PE (AMPLIFY) и продолжена терапија за превенција на рекурентни DVT и/или PE (AMPLIFY-EXT). Двете студии беа рандомизирани, со паралелни групи, двојно слепи и мултинационални испитувања на пациенти со симптоматична проксимална DVT или симптоматична PE. Сите клучни безбедносни и ефикасни крајни точки беа проценети од независен и незапознаен комитет.

AMPLIFY студија

Во студијата AMPLIFY вкупно 5395 беа избрани по случаен избор за третман со апиксабан од 10 mg двапати дневно орално во период од 7 дена, следено со апиксабан од 5 mg двапати дневно орално во период од 6 месеци или со еноксапарин од 1 mg/kg двапати дневно подкожно во период од најмалку 5 дена (до INR $\geq$ 2) или со (краен опсег на INR од 2,0-3,0) орално во период од 6 месеци.

Средната возраст беше 56,9 години и 89,8% од пациентите избрани по случаен избор имаа непровоцирани настани на VTE.

Кај пациентите избрани по случаен избор за варфарин, средниот процент на време во терапевтски опсег (INR 2,0-3,0) беше 60,9. Апиксабан покажа намалување при смрт поврзана со рекурентни симптоматични VTE или VTE на различни нивоа на централен TTR; со највисок квинтил од TTR наспроти централната вредност, релативниот ризик за апиксабан наспроти еноксапарин/варфарин беше 0,79 (95% CI, 0,39; 1,61).

Во студијата, апиксабан покажа дека не е инфериорен во однос на еноксапарин/варфарин во комбинирана примарна крајна точка на проценети случаи на смрт од рекурентни симптоматични VTE (DVT што не била фатална или PE што не била фатална) или случаи на смрт поврзани со VTE (видете табела 8).

Табела 8: Резултати за ефикасност на студијата AMPLIFY

	Апиксабан N=2609 n (%)	Еноксапарин/Вар фарин N=2635 n (%)	Релативен ризик (95% CI)
VTE или случаи на смрт поврзани со VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
Случаи на смрт поврзани со VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE или смрт заради сите причини	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE или случаи на смрт поврзани со	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,14)

	Апиксабан N=2609 n (%)	Еноксапарин/Вар фарин N=2635 n (%)	Релативен ризик (95% CI)
CV			
VTE, случаи на смрт поврзани со VTE или големо крвање	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Не е инфериорн во споредба со еноксапарин/варфарин (p-вредност <0.0001)

Ефикасноста на апиксабан во почетниот третман на VTE беше постојана меѓу пациентите кои беа третирани заради PE [релативен ризик од 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] или DVT [релативен ризик од 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Ефикасноста во подгрупите, имајќи ги предвид возраста, полот, индексот на телесната маса (BMI), бубрежната функција, степенот на индексот PE, локацијата на тромбот при DVT и претходната парентерална употреба на хепарин беше генерално конзистентна.

Примарната крајна точка во однос на безбедноста беше големо крвање. Во студијата, апиксабан беше статистички супериорен во однос на еноксапарин/варфарин во врска со примарната точка поврзана со безбедноста [релативен ризик 0,31, 95% интервал на доверба (0,17; 0,55), P-вредност <0,0001] (видете табела 9).

Табела 9: Резултати за крвање во студијата AMPLIFY

	Апиксабан N=2676 n (%)	Еноксапарин/ Варфарин N=2689 n (%)	Релативен ризик (95% CI)
Големо	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Големо + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Мало	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Сè	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Проценетото големо крвање и крвањето заради CRNM од кое било анатомско место беа главно помали во групата на апиксабан во споредба со групата на еноксапарин/варфарин. Проценетото големо гастроинтестинално крвање кај ISTH се појави кај 6 (0,2%) пациенти третирани со апиксабан и 17 (0,6%) пациенти третирани со еноксапарин/варфарин.

AMPLIFY-EXT студија

Во студијата AMPLIFY-EXT, вкупно 2482 пациенти беа избрани по случаен избор за третман со апиксабан од 2,5 mg двапати дневно орално, апиксабан 5 mg двапати дневно орално или со плацебо во период од 12 месеци по завршни 6 до 12 месеци почетна анти-коагулантна терапија. Од нив, 836 пациенти (33,7%) учествуваа во студијата AMPLIFY пред да се вклучат во студијата AMPLIFY-EXT. Средната возраст беше 56,7 години и 91,7% од пациентите избрани по случаен избор имаа непровоцирани настани на VTE.



Во студијата, двете дози на апиксабан беа статистички супериорни во однос на плацебо во примарната крајна точка што се однесува на симптоматична рекурентна VTE (DVT без фатален крај или PE без фатален крај) или смрт од сите причини (видете табела 10).

Табела 10: Резултати за ефикасност во студијата AMPLIFY-EXT

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо	Релативен ризик (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Апикс 2,5 mg наспроти плацебо	Апикс 5,0 mg наспроти плацебо
	n (%)				
Рекурентна VTE или смрт од сите причини	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [¥]	0,19 (0,11, 0,33) [¥]
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Смрт од сите причини	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Рекурентна VTE или смрт заради VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Рекурентна VTE ими смрт заради CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
DVT без фатални последици [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
PE без фатални последици [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Смрт заради VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ р-вредност <0.0001

* За пациенти со повеќе од еден инцидент коишто придонеле кон сложената крајна точка, беше пријавен само првиот инцидент (на пр. ако пациентот искусил и DVT, а потоа и PE, беше пријавен само DVT)

† Одредени пациенти искусија повеќе од еден инцидент и беа претставени во двете класификации

Ефикасноста за апиксабан за превенција на повторување на VTE беше одржана во подгрупите, вклучувајќи ги возраста, полот, BMI и бубрежната функција.

Примарната крајна точка во врска со безбедноста беше големо крвање во текот на периодот на третманот. Во студијата, инциденцата на големо крвање за двете дози на апиксабан немаше статистички значителна разлика во однос на плацебо. Немаше статистички значителна разлика во



инциденцата на големо крвање + CRNM, помало и сите видови крвавења меѓу групите третирани со апиксабан од 2,5 mg двапати дневно и со плацебо (видете ја табелата 11).

Табела 11: Резултати за крвање во студијата AMPLIFY-EXT

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо	Релативен ризик (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Апикс. 2,5 mg наспроти плацебо	Апикс 5,0 mg наспроти плацебо
		n (%)			
Големо	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Големо + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Мало	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,9; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Сè	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Проценетото големо гастроинтестинално крвање со ISTH се појави кај 1 (0,1%) пациент третирани со апиксабан при доза од 5 mg двапати на ден, немаше пациенти со доза од 2,5 mg двапати дневно и 1 пациент третирани со плацебо (0,1%).

Педијатриска популација

Не постои одобрена педијатриска индикација (видете дел 4.2).

Превенција на VTE кај педијатриски пациенти со акутна лимфобластна леукемија или лимфобластен лимфом (ALL, LL)

Во студијата PREVAPIX-ALL, вкупно 512 пациенти на возраст од ≥ 1 до < 18 со новодијагностицирана ALL или LL, кои примале индукциона хемотерапија вклучувајќи аспарагиназа преку уред за централен венски пристап, биле рандомизирани 1:1 на отворена тромбопрофилактика со апиксабан или стандардна нега (без системска антикоагулација). Апиксабан бил аплициран во режим со фиксна доза, според нивото на телесната тежина, дизајниран да произведе изложеност споредлива со оние забележани кај возрасни кои примале 2,5 mg два пати дневно (видете табела 12). Апиксабан бил даван како таблета од 2,5 mg, таблета од 0,5 mg или орален раствор од 0,4 mg/mL. Просечното времетраење на изложеноста во групата со апиксабан било 25 дена.



Табела 12: Дозирање на апиксабан во студијата PREVAPIX-ALL

Опсег на тежина	Распоред на дози
6 до < 10,5 kg	0,5 mg двапати дневно
10,5 до < 18 kg	1 mg двапати дневно
18 до < 25 kg	1,5 mg двапати дневно
25 до < 35 kg	2 mg двапати дневно
≥ 35 kg	2,5 mg двапати дневно

Примарната крајна точка за ефикасност била составена од проценета симптоматска и асимптоматска нефатална длабока венска тромбоза, белодробна емболија, церебрална венска синусна тромбоза и смрт поврзана со венски тромбоемболизам. Инциденцата на примарната крајна точка за ефикасност била 31 (12,1%) во групата со апиксабан наспроти 45 (17,6%) во групата со стандардна нега. Релативното намалување на ризикот не постигнало значајност.

Безбедносните крајни точки биле проценети според критериумите на ISTH. Примарната безбедносна крајна точка, големо крвање, се јавило кај 0,8% од пациентите во секоја група на третман. CRNM крвање се јавило кај 11 пациенти (4,3%) во групата со апиксабан и 3 пациенти (1,2%) во групата со стандардна нега. Најчестиот настан на CRNM крвање што придонесува за разликата во третманот била епистаксата со благ до умерен интензитет. Настани со мало крвање се јавиле кај 37 пациенти во групата со апиксабан (14,5%) и 20 пациенти (7,8%) во групата со стандардна нега.

Превенција на тромбоемболизам (ТЕ) кај педијатриски пациенти со вродени или стекнати срцеви заболувања

SAXOPHONE беше рандомизирана 2:1 отворена, мултицентрична компаративна студија на пациенти на возраст од 28 дена до < 18 години со вродени или стекнати срцеви заболувања на кои им е потребна антикоагулација. Пациентите примале или апиксабан или стандардна тромбопрофилактика со антагонист на витамин К или хепарин со ниска молекуларна тежина. Апиксабан бил аплициран според фиксна доза, режим според нивото на телесната тежина, дизајниран да произведе изложеност споредлива со оние забележани кај возрасни кои примале доза од 5 mg двапати дневно (видете табела 13). Апиксабан бил даван како таблета од 5 mg, таблета од 0,5 mg или орален раствор од 0,4 mg/mL. Просечното времетраење на изложеноста во групата со апиксабан било 331 ден.

Табела 13: Дозирање на апиксабан во студијата SAXOPHONE

Опсег на тежина	Распоред на дози
6 до < 9 kg	1 mg двапати дневно
9 до < 12 kg	1,5 mg двапати дневно
12 до < 18 kg	2 mg двапати дневно
18 до < 25 kg	3 mg двапати дневно
25 до < 35 kg	4 mg двапати дневно
≥ 35 kg	5 mg двапати дневно

Примарната безбедносна крајна точка, составена од проценето ISTH дефинирано како големо и CRNM крвање, се јавила кај 1 (0,8%) од 126 пациенти во групата со апиксабан и кај 3 (4,8%) од 62 пациенти во групата со стандардна нега. Секундарните безбедносни крајни точки на



проценетите големи, CRNM и сите крвавења биле слични по инциденца во двете третирани групи. Секундарната безбедносна крајна точка за прекин на лекот поради несакан настан, неподносливост или крвавење била пријавена кај 7 (5,6%) испитаници во групата со апиксабан и кај 1 (1,6%) испитаник во групата со стандардна нега. Ниеден пациент во ниедна од двете третирани групи не доживеал тромбоемболичен настан. Немало смртни случаи во двете третирани групи.

Оваа студија беше проспективно дизајнирана за описна ефикасност и безбедност поради очекуваната ниска инциденца на ТЕ и крвавење кај оваа популација. Поради забележаната ниска инциденца на ТЕ во оваа студија, не може да се утврди дефинитивна проценка на придобивките и ризикот.

Европската агенција за лекови ја одложи обврската за поднесување на резултатите од студиите за третман на венски тромбоемболизам со Еликвис во една или повеќе подгрупи на педијатриска популација (види дел 4.2 информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Апсолутната биорасположивост на апиксабан е приближно 50% за дози до 10 mg. Апиксабан брзо се апсорбира со максимална концентрација (C_{max}) која се постигнува 3-4 часа по земање на дозата. Земањето на храна не влијае на апиксабан AUC или C_{max} на доза од 10 mg. Апиксабан може да се земе со или без храна.

Фармакокинетиката на апиксабан е линеарна со дозно пропорционално зголемување на изложеност за орални дози до 10 mg. Во дози ≥ 25 mg апиксабан има ограничување на апсорпцијата по растворање и намалување на биорасположивост. Параметрите на изложеност на апиксабан покажуваат ниска до умерена варијабилност, рефлектирана преку интра и интериндивидуална варијабилност од околу 20% CV и околу 30% CV соодветно.

По оралното внесување на 10 mg апиксабан во облик на 2 издробени таблети од 5 mg во 30 mL вода, изложеноста беше споредлива со изложеноста по оралното внесување на 2 цели таблети од 5 mg. По оралното внесување на 10 mg апиксабан во облик на 2 издробени таблети од 5 mg во 30 g јаболково пире, C_{max} и AUC беа 21% и 16% пониски споредено со внесувањето на 2 цели таблети од 5 mg. Намалената изложеност не се смета за клинички релевантна.

По внесувањето на издробена таблета апиксабан од 5 mg измешана со 60 mL Г5В преку назогастрична сонда, изложеноста беше слична со таа забележана во другите клинички студии кај здрави лица коишто добиваа доза од една таблета апиксабан од 5 mg орално.

Ако се има предвид предвидливиот фармакокинетички профил на апиксабанот пропорционален со дозата, резултатите од извршените студии во однос на био-достапноста важат за помалите дози на апиксабан.

Дистрибуција

Врзувањето за плазматските протеини кај луѓето е приближно 87%. Волуменот на дистрибуција (V_{ss}) е приближно 21 литар.

Биотрансформација и елиминација



Апиксабан има неколку патишта на елиминација. Околу 25% од администрираната доза на апиксабан кај луѓето, се излачува во форма на метаболити, поголемиот дел во фецесот. Ренална екскреција на апиксабан е околу 27% од вкупниот клиренс.

При клинички и не-клинички испитувања се гледа соодветно дополнително учество на билијарна и директна цревна екскреција.

Апиксабан има вкупен клиренс од околу 3,3 L/час и полуживот од приближно 12 часа.

О-деметилација и хидроксилација на 3-оксипиперидинилната група се главните патишта на биотрансформација. Апиксабан се метаболизира главно преку CYP3A4/5 и помалку преку CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, и 2J2. Непроменет апиксабан е главната компонента на активната супстанција во човечка плазма без присуство на активни циркулирачки метаболити. Апиксабан е супстрат на транспортните протеини, P-гр и протеинот на отпорност на рак на дојка (BCRP).

Постари пациенти

Постари пациенти (над 65 години) покажуваат повисоки плазма концентрации од помладите пациенти, со средни вредности на AUC за околу 32% повисоки и без разлика во C_{max} .

Бубрежни нарушувања

Оштетена бубрежна функција нема влијание на пикот на концентрација на апиксабан. Постои зголемување на изложеност на апиксабан во корелација со намалување на бубрежната функција, оценето преку мерлив клиренс креатинин. Кај лицата со благо (креатинин клиренс 51-80 mL/TIA), умерено (креатинин клиренс 30-50 mL/min) и тешко (креатинин клиренс 15-29 mL/TIA) бубрежно нарушување, апиксабан плазматски концентрации (AUC) беа зголемени 16, 29, и 44% соодветно, во споредба кај лица со нормален креатинин клиренс. Бубрежното нарушување нема видливо влијание врз односот помеѓу апиксабан плазма концентрација и активноста на анти-фактор Ха.

Кај пациентите со бубрежно заболување во краен стадиум (ESRD), AUC на апиксабан беше зголемен за 36% кога беше дадена една доза апиксабан од 5 mg веднаш по хемодијализата, во споредба со она кај пациентите со нормална бубрежна функција. Хемодијализа, започната два часа по администрација на една доза апиксабан од 5 mg, го намали AUC на апиксабан за 14% кај пациентите со ESRD, што соодветствува со клиренсот на апиксабан при дијализа од 18 mL/min. Затоа, хемодијализата не е ефикасно средство за управување со прекумерните дози на апиксабан.

Хепатални нарушувања

Во истражување каде беа споредувани 8 испитаници со благо оштетување на црниот дроб, Child-Pugh класа A резултат 5 (n = 6) и 6 (n = 2), и 8 пациенти со умерено хепатално оштетување Child-Pugh B резултат 7 (n = 6) и 8 (n = 2) со контролна група од 16 здрави доброволци, фармакокинетските и фармакодинамските параметри при единечна доза апиксабан 5 mg не се менуваат кај лица со хепатално оштетување. Промени во анти-фактор Ха активност и INR беа споредливи помеѓу лица со благо до умерено хепатално нарушување и здрави испитаници.

Пол

Изложеност на апиксабан е околу 18% повисока кај жените отколку кај мажите.

Етничко потекло и раса



Резултатите во фаза I студиите не покажале значителна разлика во фармакокинетиката на апиксабан помеѓу пациентите од бела раса, Азијци и Афроамериканци. Резултатите од фармакокинетска анализа кај пациенти кои примиле апиксабан беа генерално во согласност со резултатите од фаза I.

Телесна тежина

Во споредба на изложеноста на апиксабан кај пациенти со телесна тежина од 65 до 85 kg, пациенти со телесна тежина > 120 kg, се поврзува со околу 30% пониска изложеност, а телесна тежина <50 kg е поврзана со околу 30% повисока изложеност.

Фармакокинетска / фармакодинамска поврзаност

Фармакокинетска/фармакодинамска (ФК/ФД) поврзаност помеѓу апиксабан плазма концентрација и неколку ФД крајни цели (активност на анти-фактор Ха, INR, PT, aPTT) е оценета по употреба на дози во широк опсег (0,5-50 mg). Односот помеѓу плазматските концентрации на апиксабан и анти-факторот Ха е најдобро опишана во линеарниот модел. ФК/ФД се конзистентни со податоците кај здрави доброволци.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Предклиничките податоци покажуваат дека не постои опасност за луѓето врз основа на конвенционални студии за безбедност, фармакологија, дозно повторувана токсичност, генотоксичност, канцероген потенцијал, плодноста и ембрио-фетален развој и јувенилна токсичност.

Главните забележани ефекти во студиите за токсичност при повторени дози се оние поврзани со фармакодинамски дејства на апиксабан на коагулационите параметри. Во студии на токсичност тенденција на зголемување на крвавењето беше многу мала или пак воопшто не беше регистрирана. Сепак, бидејќи ова може да се должи на помалата чувствителност на животинските видови во споредба со луѓето, овој резултат треба да се интерпретира со претпазливост кога се екстраполираат кај луѓето.

Во млекото на стаорци, утврден е висок сооднос млеко/мајчина плазма (C_{max} околу 8, AUC околу 30) што веројатно се должи на активниот транспорт во млекото.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси:

Јадро:

Лактоза
Микрокристална целулоза (E460)
Крокскармелоза натриум
Натриум лаурилсулфат
Магнезиум стеарате (E470b)

Обвивка:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титаниум диоксид (E171)



Триацетин
Жолт железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Начин на чување

Нема посебни услови на чување

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Алу-PVC/PVdC блистер. Кутија од 10 и 60 филм-обложени таблети.
Не сите големини на пакувања се маркетираат

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Неискористениот лек или отпаден материјал треба да се отстрани согласно со локалните побарувања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЦАРСО ПХАРМ ДООЕЛ
Ул. 34 бр. 5А, Илинден
1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Еликвис 5 mg филм-обложена таблета, 60 таблети (блистер 6 x 10)
11-6819/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Датум на прво одобрение: 26.12.2013 г.
Датум на обнова на одобрението: 07.05.2019 г.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јуни 2024 г.



