

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 2,5 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg апиксабан (apixaban).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 2,5 mg съдържа 51,4 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Жълти, кръгли таблетки (с диаметър 5,95 mm) с вдлъбнато релефно означение "893" от едната страна и "2½" от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, претърпели елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) с един или повече рискови фактори, като предшествуващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), възраст  $\geq 75$  години, хипертония, захарен диабет, симптоматична сърдечна недостатъчност (Клас по NYHA  $\geq$  II).

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни (вж. точка 4.4 относно хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на ВТЕ (VTEp): елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става

Препоръчителната доза апиксабан е 2,5 mg, приемана перорално два пъти дневно.

Първоначалната доза трябва да се приеме 12 до 24 часа след операцията.

Лекарите могат да обмислят потенциалните ползи от по-ранна антикоагулация за профилактика на ВТЕ, както и рисковете от постоперативно кървене при вземането на решение за времето на прилагане в този времеви прозорец.

*Пациенти, подложени на операция на тазобедрената става*

Препоръчителната продължителност на лечението е 32 до 38 дни.

*Пациенти, подложени на операция на коленната става*

Препоръчителната продължителност на лечението е 10 до 14 дни.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF)

Препоръчителната доза апиксабан е 5 mg, приемана перорално два пъти дневно.

Намаляване на дозата

Препоръчителната доза апиксабан е 2,5 mg, приемана перорално два пъти дневно при пациенти с NVAF и поне две от следните характеристики: възраст  $\geq 80$  години, телесно тегло  $\leq 60$  kg, или серумен креатинин  $\geq 1,5$  mg/dl (133 микромола/l).

Лечението трябва да е дългосрочно.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)

Препоръчителната доза апиксабан за лечение на остра ДВТ и лечение на БЕ е 10 mg, приемани перорално два пъти дневно през първите 7 дни, последвани от 5 mg, приемани перорално два пъти дневно. Съгласно наличните медицински препоръки, кратката продължителност на лечението (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на транзиторни рискови фактори (напр. скорозна операция, травма, имобилизация).

Препоръчителната доза апиксабан за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ е 2,5 mg, приемани перорално два пъти дневно. Когато е показана профилактика на рецидивиращи ДВТ или БЕ, дневната доза от 2,5 mg два пъти дневно трябва да се започне след завършване на 6-месечен курс на лечение с апиксабан 5 mg два пъти дневно или друг антикоагулант, както е показано на Таблица 1 по-долу (вж. също точка 5.1).

**Таблица 1: Препоръка за дозата (VTEt)**

	Схема на прилагане	Максимална дневна доза
Лечение на ДВТ или БЕ	10 mg два пъти дневно през първите 7 дни	20 mg
	последвани от 5 mg два пъти дневно	10 mg
Профилактика на рецидивиращи ДВТ и/или БЕ след завършване на 6-месечен курс на лечение за ДВТ или БЕ	2,5 mg два пъти дневно	5 mg

Продължителността на цялостното лечение трябва да бъде определена индивидуално след внимателна оценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4).

Пропуснатата доза

Ако бъде пропусната една доза, пациентът трябва незабавно да приеме Eliquis и след това да продължи приема два пъти дневно, както преди.

Преминаване

Преминаване на лечението от парентерални антикоагуланти към Eliquis (и обратно) може да се извърши при следващата планирана доза (вж. точка 4.5). Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно.

Преминаване от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Eliquis

Когато прехвърляте пациенти от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Eliquis, варфаринът или другото лечение с VKA трябва да се спре и Eliquis следва да се започне, когато международното нормализирано отношение (INR) е  $< 2$ .

Преминаване от Eliquis към лечение с VKA

Когато прехвърляте пациенти от Eliquis към лечение с VKA, приложението на Eliquis трябва да продължи поне 2 дни след започване на терапията с VKA. След 2 дни съвместно приложение на

Eliquis с VKA терапия, INR трябва да се измери преди следващата планирана доза Eliquis. Съвместното приложение на Eliquis с VKA терапия трябва да продължи, докато INR е  $\geq 2$ .

#### Старческа възраст

VTер и VTет – Не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.4 и 5.2).

NVAF - Не се налага корекция на дозата, освен ако са покрити критериите за намаляване на дозата (вж. *Намаляване на дозата* в началото на точка 4.2).

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане са приложими следните препоръки:

- за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTер), за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTет) не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2);
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и серумен креатинин  $\geq 1,5$  mg/dl (133 микромола/l) на възраст  $\geq 80$  години или с телесно тегло  $\leq 60$  kg, е необходимо намаляване на дозата, както е описано по-горе. Не се налага корекция на дозата, ако липсват други критерии за намалението ѝ (възраст, телесно тегло) (вж. точка 5.2).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) са приложими следните препоръки (вж. точка 4.4 и 5.2):

- за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTер), за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ или БЕ (VTет) е необходимо повишено внимание при употребата на аписабан;
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF пациентите трябва да получават по-ниската доза аписабан 2,5 mg два пъти дневно.

Липсва клиничен опит при пациенти с креатининов клирънс  $< 15$  ml/min или при пациенти на диализа и по тази причина приемът на аписабан не се препоръчва (вж. точка 4.4 и 5.2).

#### Чернодробно увреждане

Употребата на Eliquis е противопоказана при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва употребата му при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

Трябва да се използва внимателно при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child Pugh A или B). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

При клиничните проучвания са били изключени от участие пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST)  $>2$  пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин  $\geq 1,5$  пъти над горната граница на нормата. По тази причина Eliquis трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 4.4 и 5.2). Преди започване на Eliquis е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

#### Телесно тегло

VTер и VTет - Не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.4 и 5.2).

NVAF - Не се налага корекция на дозата, освен ако са покрити критериите за намаляване на дозата (вж. *Намаляване на дозата* в началото на точка 4.2).

### Пол

Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

### Пациенти, подложени на катетърна аблация (NVAF)

Пациентите могат да продължат приема на аписабан, докато са подложени на катетърна аблация (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.5).

### Пациенти, подложени на кардиоверзио

Аписабан може да бъде започнат или продължен при пациенти с NVAF, при които може да е необходимо кардиоверзио.

При пациентите, които преди това не са лекувани с антикоагуланти, трябва да се обмисли изключване на тромб в ляво предсърдие с приложението на подход с образно изследване (напр. трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) или компютърна томография (СТ)) преди кардиоверзио в съответствие с установените медицински ръководства.

При пациентите, които започват лечение с аписабан, 5 mg трябва да се прилагат два пъти дневно за поне 2,5 дни (5 единични дози) преди кардиоверзио, за да се осигури адекватна антикоагулация (вж. точка 5.1). Дозировката трябва да бъде намалена до 2,5 mg аписабан, прилаган два пъти дневно за поне 2,5 дни (5 единични дози), ако пациентът отговаря на критериите за намаляване на дозата (вж. точките по-горе *Намаляване на дозата и Бъбречно увреждане*).

Ако е необходимо кардиоверзио, преди да могат да бъдат приложени 5 дози аписабан, трябва да се приложи натоварваща доза от 10 mg, последвано от 5 mg два пъти дневно. Схемата на прилагане трябва да бъде намалена до натоварваща доза от 5 mg, последвано от 2,5 mg два пъти дневно, ако пациентът отговаря на критериите за намаляване на дозата (вж. точките по-горе *Намаляване на дозата и Бъбречно увреждане*). Приложението на натоварващата доза трябва да бъде извършено поне 2 часа преди кардиоверзио (вж. точка 5.1).

При всички пациенти, подложени на кардиоверзио, трябва да се потвърди, че преди кардиоверзио пациентът е приел аписабан, както е предписано. При вземане на решение относно започването и продължителността на лечението, трябва да се вземат предвид установените препоръки за антикоагулантно лечение при пациенти, подложени на кардиоверзио.

### Пациенти с NVAF и остър коронарен синдром (ACS) и/или перкутанна коронарна интервенция (PCI)

Има ограничен опит по отношение на лечението с аписабан при препоръчителната доза при пациенти с NVAF, когато се използва в комбинация с антитромботични средства при пациенти с ACS и/или такива, които са подложени на PCI след постигане на хемостаза (вж. точка 4.4, 5.1).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eliquis при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни за профилактика на тромбоемболизъм са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

Перорално приложение.

Eliquis трябва да се поглъща с вода, със или без храна.

За пациентите, които не могат да преглъщат цели таблетки, таблетките Eliquis могат да се натрошат и разтворят във вода или 5% воден разтвор на глюкоза (G5W), или ябълков сок, или

да се смесят с ябълково пюре и веднага да се приложат перорално (вж. точка 5.2). Друг начин е таблетките Eliquis да се натрошат и разтворят в 60 ml вода или G5W и веднага да се приложат чрез назогастрална сонда (вж. точка 5.2). Натрошените таблетки Eliquis са стабилни във вода, G5W, ябълков сок и ябълково пюре до 4 часа.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Клинично значимо активно кървене.
- Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 5.2).
- Лезия или състояние, които се оценяват като значим риск за масивно кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, наскоро извършена мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или подозирани езофагеални варици, артерио-венозни малформации, съдови аневризми или тежки интраспинални или интрецеребрални съдови аномалии.
- Съпътстващо лечение с всяко друго противосъсирващо средство, например нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин т.н.), хепаринови деривати (фондапаринукс и т.н.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, дабигатран и т.н.), освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго (вж. точка 4.2), когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.4 и 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Риск от кръвоизлив

Както и при другите антикоагуланти, пациентите лекувани с аписабан, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене. Препоръчва се внимателното му приложение при заболявания с повишен риск от кръвоизлив. Употребата на аписабан трябва да бъде преустановена, ако настъпи тежка хеморагия (вж. точка 4.8 и 4.9).

Въпреки че лечението с аписабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на антифактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, където информацията за експозиция на аписабан може да помогне за вземането на информирани клинични решения, например предозиране и спешна операция (вж. точка 5.1).

Налично е средство за неутрализиране на антифактор Ха активността на аписабан.

##### Взаимодействие с други лекарствени продукти, имащи ефект върху хемостазата

Едновременното приложение с всеки друг антикоагулант е противопоказано поради увеличаване на риска от кървене (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на аписабан с антитромботични средства увеличава риска от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание, ако пациентите се лекуват едновременно със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI), или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина.

Други инхибитори на тромбоцитната агрегация не се препоръчват едновременно с апиксабан след операция (вж. точка 4.5).

При пациенти с предсърдно мъждене и състояния, които налагат моно или двойна антитромбоцитна терапия, трябва да се направи внимателна оценка на потенциалните ползи спрямо потенциалните рискове, преди да се комбинира това лечение с апиксабан.

В клинично проучване при пациенти с предсърдно мъждене, едновременната употреба на ацетилсалицилова киселина е повишило риска от масивно кървене при апиксабан от 1,8% на година до 3,4% на година и е увеличило риска от кървене при варфарин от 2,7% на година до 4,6% на година. В това клинично проучване е имало ограничена употреба (2,1%) на едновременна двойна антитромбоцитна терапия (вж. точка 5.1).

В клинично проучване са включени пациенти с предсърдно мъждене с ACS и/или подложени на PCI и планиран период на лечение с P2Y12 инхибитор, със или без ASA, и перорален антикоагулант (апиксабан или VKA) за 6 месеца. Съпътстващата употреба на ASA повишава риска от масивно по ISTH (Международно дружество по тромбоза и хемостаза, International Society on Thrombosis and Haemostasis) или CRNM (клинично значимо не-масивно) кървене при пациенти, лекувани с апиксабан, от 16,4% на година до 33,1% на година (вж. точка 5.1).

В клинично проучване при високорискови пациенти след остър коронарен синдром без предсърдно мъждене, характеризиращ се с многобройни сърдечни и несърдечни съпътстващи заболявания, които са получавали ацетилсалицилова киселина или комбинация от ацетилсалицилова киселина и клопидогрел, е съобщено за значително увеличен риск от масивно кървене по ISTH при апиксабан (5,13% на година), сравнено с плацебо (2,04% на година).

#### Употреба на тромболитични средства за лечение на остър исхемичен инсулт

Има много ограничен опит с употребата на тромболитични средства за лечение на остър исхемичен инсулт при пациенти, на които е прилаган апиксабан (вж. точка 4.5).

#### Пациенти със сърдечно клапно протезиране

Безопасността и ефикасността на апиксабан не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране, със или без предсърдно мъждене. Поради тази причина употребата на апиксабан не се препоръчва при такива условия.

#### Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs), включително апиксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройнопозитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.

#### Операция и инвазивни процедури

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 48 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с умерен или висок риск от кървене. Това включва интервенции, за които възможността от клинично значимо кървене не може да бъде изключена или за които рискът от кървене би бил неприемлив.

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 24 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с нисък риск от кървене. Това включва интервенции, за които всяко кървене, което се появява се очаква да е минимално, неклинично като локация или лесно контролируемо.

Ако операцията или инвазивните процедури не могат да бъдат отложени, трябва да се подходи с нужното внимание, като се вземе предвид повишения риск от кървене. Рискът от кървене трябва да бъде преценен спрямо спешността на интервенцията.

След инвазивната процедура или хирургична интервенция, лечението с апиксабан трябва да се възобнови веднага щом е възможно при условие, че клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза (за кардиоверзио вж. точка 4.2).

При пациентите, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене, лечението с апиксабан не е необходимо да се прекъсва (вж. точка 4.2, 4.3 и 4.5).

### Временно спиране

Спирането на антикоагуланти, включително апиксабан, поради активно кървене, елективна хирургия или инвазивни процедури, поставя пациентите в повишен риск от тромбоза. Отклонения в терапията трябва да се избягват и, ако антикоагулацията с апиксабан трябва временно да бъде спряна по каквато и да е причина, лечението трябва да бъде възобновено веднага щом е възможно.

### Спинална/епидурална анестезия или пункции

При прилагане на невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или при спинални/епидурални пункции пациентите, лекувани с антитромботични средства като профилактика срещу тромбоемболични усложнения, са с повишен риск за развитие на епидурални или спинални хематоми, които биха могли да доведат до продължителна или постоянна парализа. Рискът от подобни събития може да е повишен при използването на трайни епидурални катетри в постоперативния период или при едновременното използване на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Епидуралният или интратекален катетър трябва да се отстрани най-малко 5 часа преди прилагане на първата доза апиксабан. Рискът може да бъде повишен и при травматично или неколкократно епидурално или спинално пункциране. Пациентите трябва да бъдат следени често за признаци и симптоми на неврологично увреждане (например изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция или дисфункция на пикочния мехур). Ако бъде забелязан неврологичен дефицит, се налага спешна диагностика и лечение. Преди невроаксиални интервенции лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациентите, лекувани с антикоагуланти, или при пациентите, на които предстои антикоагулантно лечение като антитромботична профилактика.

Липсва клиничен опит от употребата на апиксабан с трайни интратекални или епидурални катетри. Ако има такава нужда и въз основа на основните фармакокинетичните характеристики на апиксабан, необходим е интервал от 20-30 часа (т.е. 2 x времето на полуживот) между последната доза апиксабан и отстраняването на катетъра и най-малко една доза трябва да бъде пропусната преди отстраняване на катетъра. Следващата доза апиксабан трябва да се приложи най-малко 5 часа след отстраняване на катетъра. Както при всички нови антикоагулантни лекарствени продукти, опитът с невроаксиална блокада е ограничен и затова се препоръчва особено повишено внимание при прилагане на апиксабан при наличие на невроаксиална блокада.

### Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, при които е необходимо извършване на тромболиза или белодробна емболектомия

Апиксабан не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или е възможно да бъдат



подложени на тромбоза или белодробна емболия, тъй като безопасността и ефикасността на апиксабан не са установени при посочените клинични ситуации.

#### Пациенти с активно раково заболяване

Пациентите с активно раково заболяване може да имат висок риск от събития както на венозен тромбоемболизъм, така и на кървене. Когато апиксабан се обмисля за лечение на ДВТ или БЕ при пациенти с раково заболяване, трябва да се направи внимателна оценка на ползите спрямо рисковете (вж. също точка 4.3).

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Ограничени клинични данни сочат, че плазмените концентрации на апиксабан са повишени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min), което може да доведе до повишен риск от кървене. За профилактика на ДВТ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), при лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ или БЕ (VTEt), е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) (вж. точка 4.2 и 5.2).

За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF, пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) и пациенти със серумен креатинин  $\geq 1,5$  mg/dl (133 микромол/л) на възраст  $\geq 80$  години или с телесно тегло  $\leq 60$  kg трябва да се прилага по-ниската доза апиксабан от 2,5 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

При пациенти с креатининов клирънс  $< 15$  ml/min или пациенти, подложени на диализа, липсва клиничен опит, поради което приемът на апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.2 и 5.2).

#### Пациенти в старческа възраст

Напредналата възраст може да доведе до повишаване на риска от кръвоизливи (вж. точка 5.2).

Също така, едновременното прилагане на апиксабан с ацетилсалицилова киселина при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с повишено внимание поради потенциално по-висок риск от кървене.

#### Телесно тегло

Ниското телесно тегло ( $< 60$  kg) може да е свързано с повишен риск от кървене (вж. точка 5.2).

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Апиксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Прилагането му не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Необходимо е прилагането му с повишено внимание при пациенти със леко или умерено чернодробно увреждане (Child Pugh A или B) (вж. точка 4.2 и 5.2).

Пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими ALT/AST  $>2$  пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин  $\geq 1,5$  пъти над горната граница на нормата не са били включени в клинични проучвания. Поради тази причина, апиксабан трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 5.2). Преди започване на апиксабан е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

### Взаимодействие с инхибитори както на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), така и на P-гликопротеин (P-gp)

Не се препоръчва употребата на аликсабан при пациенти на едновременно системно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, например азолови антимиотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеазни инхибитори (например ритонавир). Тези лекарствени продукти могат да повишат експозицията на аликсабан 2 пъти (вж. точка 4.5) или повече при наличие на допълнителни фактори, които увеличават експозицията на аликсабан (напр. тежко бъбречно увреждане).

### Взаимодействие с индуктори на CYP3A4 и P-gp

Едновременната употреба на аликсабан с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може да доведе до около 50% понижение в експозицията на аликсабан. В клинично изпитване при пациенти с предсърдно мъждене са наблюдавани намалена ефикасност и по-висок риск от кървене при едновременно приложение на аликсабан със силни индуктори както на CYP3A4, така и на P-gp, сравнено със самостоятелна употреба на аликсабан.

При пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-gp, са приложими следните препоръки (вж. точка 4.5):

- за профилактика на ДВТ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става, за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ е необходимо повишено внимание при употребата на аликсабан;
- за лечение на ДВТ и лечение на БЕ не трябва да се използва аликсабан, тъй като ефикасността му може да бъде компрометирана.

### Операция на фрактура на тазобедрената кост

Аликсабан не е проучван в клинични проучвания при пациенти, подложени на операция на фрактура на тазобедрената кост, с цел установяване на неговата ефикасност и безопасност при тези пациенти. По тази причина неговата употреба не се препоръчва при тези пациенти.

### Лабораторни показатели

Коагулационните показатели [например протромбиново време (PT), INR и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT)] се повлияват според очакванията от механизма на действие на аликсабан. При очакваната терапевтична доза промените, наблюдавани в тези коагулационни показатели, са малки и във висока степен вариабилни (вж. точка 5.1)

### Информация за помощните вещества

Eliquis съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на аликсабан и кетоконазол (400 mg веднъж дневно) – мощен инхибитор както на CYP3A4, така и на P-gp, води до двукратно увеличение на средната AUC на аликсабан и 1,6 пъти по-висока средна  $C_{max}$  на аликсабан.

Не се препоръчва прилагането на апиксабан при пациенти, които получават едновременно системно лечение с мощни инхибитори едновременно на CYP3A4 и на P-гр като азолови антимикотици (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир) (вж. точка 4.4).

Очаква се активните вещества, които не се считат за силни инхибитори едновременно на CYP3A4 и P-гр (напр. амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин, верапамил), да увеличават в по-малка степен плазмената концентрация на апиксабан. Не се налага корекция на дозата на апиксабан, когато се прилага едновременно със средства, които не са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-гр. Например дилтиазем (360 mg веднъж дневно), смятан за умерен инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на P-гр, води до 1,4 пъти по-висока средна AUC и 1,3 пъти по-висока  $C_{max}$  на апиксабан. Напроксен (500 mg еднократна доза) – инхибитор на P-гр, но не на CYP3A4, води до 1,5 пъти по-висока средна AUC и 1,6 пъти по-висока  $C_{max}$  на апиксабан. Кларитромицин (500 mg, два пъти дневно), инхибитор на P-гр и мощен инхибитор на CYP3A4, води до съответно 1,6 пъти и 1,3 пъти по-високи средни AUC и  $C_{max}$  на апиксабан.

#### Индуктори на CYP3A4 и P-гр

Едновременното приложение на апиксабан и мощния индуктор на CYP3A4 и P-гр, рифампицин, води до около 54% понижаване на средната AUC и 42% понижаване на средната  $C_{max}$  на апиксабан. Едновременната употреба на апиксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 и P-гр (например фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на апиксабан. Не е необходимо да се прави корекция на дозата на апиксабан при едновременно лечение с такива лекарствени продукти, но все пак при пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-гр, е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става, за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAf и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

Апиксабан не се препоръчва за лечение на ДВТ и БЕ при пациенти, на които се провежда съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-гр, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана (вж. точка 4.4).

#### Антикоагуланти, инхибитори на тромбоцитната агрегация, SSRI/SNRI и НСПВС

Поради повишения риск от кръвене, едновременното лечение с всеки друг антикоагулант е противопоказано, освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго, когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

При комбинирано приложение на еноксапарин (40 mg еднократна доза) и апиксабан (5 mg еднократна доза) е забелязан адитивен ефект върху антифактор Ха активността.

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно прилагане на апиксабан и ацетилсалицилова киселина 325 mg веднъж дневно.

При едновременно прилагане на апиксабан с клопидрогел (75 mg веднъж дневно) или с комбинацията от клопидрогел 75 mg и ацетилсалицилова киселина 162 mg веднъж дневно, или с прасугрел (60 mg, последвани от 10 mg веднъж дневно) при изпитвания във фаза I, не е наблюдавано значимо удължаване на времето на кръвене или допълнително инхибиране на тромбоцитната агрегация, в сравнение с прилагането на антитромбоцитни средства без апиксабан. Увеличенията в коагулационните тестове (PT, INR и aPTT) са консистентни с ефектите при самостоятелно приложение на апиксабан.

Приложението на напроксен (500 mg) – инхибитор на P-гр, води до 1,5 пъти и 1,6 пъти по-високи средни стойности, съответно на AUC и  $C_{max}$  на апиксабан. При апиксабан се наблюдава съответно повишение на стойностите при коагулационните тестове. Не са наблюдавани промени по отношение на ефекта на напроксен върху индуцираната от арахидоновата киселина тромбоцитна агрегация и не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене при едновременно приложение на апиксабан и напроксен.

Въпреки тези находки, е възможно при някои индивиди да се наблюдава по-ясно изразен фармакодинамичен отговор, когато антитромбоцитни средства се прилагат едновременно с апиксабан. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на апиксабан със SSRI/SNRI, НСПВС, ASA и/или P2Y<sub>12</sub> инхибитори, тъй като тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

Има ограничен опит при едновременното приложение с други инхибитори на тромбоцитната агрегация (като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, дипиридамол, декстран или сулфинпиразон) или тромболитични средства. Тъй като тези средства повишават риска от кървене, едновременното приложение на тези лекарствени продукти с апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.4).

#### Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на апиксабан и атенолол или фамотидин. Едновременното приложение на апиксабан 10 mg с атенолол 100 mg не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на апиксабан. При едновременното приложение на двата лекарствени продукта, средните стойности на AUC и  $C_{max}$  на апиксабан са 15% и 18% по-ниски, отколкото при самостоятелното им приложение. Прилагането на апиксабан 10 mg с фамотидин 40 mg не показва ефект върху AUC или  $C_{max}$  на апиксабан.

#### Ефект на апиксабан върху други лекарствени продукти

Проучвания *in vitro* с апиксабан не показват инхибиращ ефект върху активността на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 ( $IC_{50} >45 \mu M$ ) и показват слаб инхибиращ ефект върху активността на CYP2C19 ( $IC_{50} >20 \mu M$ ) при концентрации, които са значимо по-големи от пиковите плазмени концентрации, наблюдавани при пациенти. Апиксабан не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 при концентрации до 20  $\mu M$ . По тази причина не се очаква апиксабан да промени метаболитния клирънс на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които се метаболизират чрез тези ензими. Апиксабан не е значим инхибитор на P-гр.

При изпитвания със здрави доброволци, както е описано по-долу, апиксабан не повлиява значително фармакокинетиката на дигоксин, напроксен или атенолол.

#### *Дигоксин*

Едновременното приложение на апиксабан (20 mg веднъж дневно) и дигоксин (0,25 mg веднъж дневно) – субстрат на P-гр, не повлиява AUC или  $C_{max}$  на дигоксин. Ето защо апиксабан не инхибира P-гр медиацията на транспорт на субстрата.

#### *Напроксен*

Едновременното приложение на еднократни дози апиксабан (10 mg) и напроксен (500 mg) – често използвано НСПВС, не показва никакъв ефект върху AUC или  $C_{max}$  на напроксен.

#### *Атенолол*

Едновременното приложение на еднократна доза апиксабан (10 mg) и атенолол (100 mg) – често използван бета-блокър, не повлиява фармакокинетиката на атенолол.

## Активен въглен

Приложението на активен въглен намалява експозицията на аписабан (вж. точка 4.9).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват данни за употребата на аписабан при бременни жени. Проучванията с животни не показват директни или индиректни вредни ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на аписабан по време на бременност.

#### Кърмене

Не е известно дали аписабан или негови метаболити се екскретират в кърмата при човек. Наличните данни при животни показват екскреция на аписабан в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

Необходимо е да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/да не се започва лечение с аписабан, като се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за майката.

#### Фертилитет

Изпитванията при животни с приложение на аписабан, не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Eliguis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на аписабан е изследвана в условията на 7 клинични проучвания фаза III, в които са включени над 21 000 пациенти: над 5 000 пациенти в проучванията за VTEp, над 11 000 пациенти в проучванията за NVAf и над 4 000 пациенти в проучванията за лечение на VTE (VTEt), със средна обща експозиция съответно 20 дни, 1,7 години и 221 дни (вж. точка 5.1).

Чести нежелани реакции са кръвоизлив, контузия, епистаксис и хематом (вж. Таблица 2 относно профила и честотите на нежеланите реакции по показание).

В проучванията за VTEp общо 11% от пациентите, лекувани с аписабан 2,5 mg два пъти дневно, са получили нежелани реакции. Общата честота на нежеланите реакции, свързани с кървене при прием на аписабан, е 10% в проучванията на аписабан спрямо еноксапарин.

В проучванията за NVAf общата честота на нежеланите реакции, свързани с кървене при прием на аписабан, е 24,3% в проучването на аписабан спрямо варфарин и 9,6% в проучването на аписабан спрямо ацетилсалицилова киселина. В проучването на аписабан спрямо варфарин честотата на масивните гастроинтестинални кръвоизливи по ISTH (включващи кървене от горния гастроинтестинален тракт, кървене от долния гастроинтестинален тракт и ректално кървене) при аписабан е 0,76% на година. Честотата на масивно вътречно кървене по ISTH при аписабан е 0,18% на година.

В проучванията за VTEt общата честота на свързаните с кръвене нежелани реакции при прием на апиксабан е 15,6% в проучването на апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин и 13,3% в проучването на апиксабан спрямо плацебо (вж. точка 5.1).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 показва нежеланите реакции, подредени по системно-органен клас и по честота, като се използва следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) съответно за VTEp, NVAF и VTEt.

**Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции**

Системо-органен клас	Профилактика на VTE при възрастни пациенти, претърпели елективно ставно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>			
Анемия	Чести	Чести	Чести
Тромбоцитопения	Нечести	Нечести	Чести
<i>Нарушения на имунната система</i>			
Свръхчувствителност, алергичен едем и анафилаксия	Редки	Нечести	Нечести
Сърбеж	Нечести	Нечести	Нечести*
Ангиоедем	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>			
Мозъчен кръвоизлив <sup>†</sup>	С неизвестна честота	Нечести	Редки
<i>Нарушения на очите</i>			
Кръвоизлив в окото (включително конюнктивален кръвоизлив)	Редки	Чести	Нечести
<i>Съдови нарушения</i>			
Кръвоизлив, хематом	Чести	Чести	Чести
Хипотония (включително процедурна хипотония)	Нечести	Чести	Нечести
Интраабдоминален кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	С неизвестна честота
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>			
Епистаксис	Нечести	Чести	Чести
Хемоптиза	Редки	Нечести	Нечести
Кръвоизлив в дихателните пътища	С неизвестна честота	Редки	Редки

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, претърпели елективно ставно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>			
Гадене	Чести	Чести	Чести
Гастроинтестинален кръвоизлив	Нечести	Чести	Чести
Хемороидален кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	Нечести
Кръвоизлив в устата	С неизвестна честота	Нечести	Чести
Хематохезия,	Нечести	Нечести	Нечести
Ректален кръвоизлив, гингивално кървене	Редки	Чести	Чести
Ретроперитонеален кръвоизлив	С неизвестна честота	Редки	С неизвестна честота
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>			
Отклонения в чернодробните функционални показатели, повишена аспаргат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта	Нечести	Нечести	Нечести
Повишена гама глутамил трансфераза,	Нечести	Чести	Чести
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести	Нечести	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>			
Кожен обрив	С неизвестна честота	Нечести	Чести
Алопеция	Редки	Нечести	Нечести
Еритема мултиформе	С неизвестна честота	Много редки	С неизвестна честота
Кожен васкулит	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>			
Мускулна хеморагия	Редки	Редки	Нечести
<i>Нарушения на бърбреците и пикочните пътища</i>			
Хематурия	Нечести	Чести	Чести
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			
Абнормен вагинален кръвоизлив, урогенитален кръвоизлив	Нечести	Нечести	Чести

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, претърпели елективно ставно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>			
Кървене на мястото на приложение	С неизвестна честота	Нечести	Нечести
<i>Изследвания</i>			
Положителен резултат за окултна кръв	С неизвестна честота	Нечести	Нечести
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>			
Контузия	Чести	Чести	Чести
Постпроцедурни кръвоизливи (включително постпроцедурен хематом, кръвоизлив от рана, хематом на мястото на пунктиране на кръвоносен съд и кръвоизлив на мястото на катетъра), раневи секрет, кръвоизлив на мястото на инцизия (включително хематом на мястото на инцизия), кръвоизлив при операция	Нечести	Нечести	Нечести
Травматичен кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	Нечести

\* Не са наблюдавани случаи на генерализиран сърбеж в рамките на CV185057 (дългосрочна профилактика на ВТЕ)

† Терминът „мозъчен кръвоизлив“ обхваща всички интракраниални или интраспинални кръвоизливи (т.е. хеморагичен инсулт или кръвоизлив в путамена, церебрален, интравентрикуларен или субдурален кръвоизлив).

Употребата на аписабан може да бъде свързана с повишен риск от окултно или явно кървене от тъкан или орган, което може да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта варират в зависимост от мястото и степента или продължителността на кървене (вж. точка 4.4 и 5.1).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Предозирането на аписабан може да доведе до повишен риск от кървене. В случай на хеморагични усложнения, лечението трябва да бъде прекратено и източникът на кървене да се установи. Трябва да се обмисли възможността за прилагане на подходящо лечение, например



хирургична хемостаза, трансфузия на прясно замразена плазма или прилагането на неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха.

При контролирани клинични проучвания перорално приложеният аписабан при здрави доброволци в дози до 50 mg дневно в продължение на 3 до 7 дни (25 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни или 50 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни) не води до клинично значими нежелани реакции.

При здрави индивиди приложението на активен въглен 2 и 6 часа след поглъщане на доза от 20 mg аписабан намалява средната AUC на аписабан съответно с 50% и 27% и няма ефект върху  $C_{max}$ . Когато аписабан е приложен самостоятелно, средният полуживот на аписабан намалява от 13,4 часа съответно на 5,3 часа и 4,9 часа при приложение на активен въглен 2 и 6 часа след аписабан. Ето защо приложението на активен въглен може да е от полза за овладяване на предозиране или случайно поглъщане на аписабан.

В случаите, когато е необходимо неутрализиране на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неовладяно кървене, е налично неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха (вж. точка 4.4). Може да се обсъди също прилагане на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Обратимостта на фармакодинамичните ефекти на аписабан, показана чрез промени в теста за образуване на тромбин, е видна в края на инфузията и достига изходни стойности до 4 часа след началото на 30-минутна инфузия с 4-факторен PCC при здрави индивиди. Липсва обаче клиничен опит с употребата на продукти с 4-факторен PCC за спиране на кървенето при индивиди, приели аписабан. Понастоящем липсва опит от употребата на рекомбинантен фактор VIIa при индивиди, лекувани с аписабан. Рекомбинантен фактор VIIa може да се приложи повторно и дозата да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето.

В случаи на масивно кървене, в зависимост от конкретните възможности, трябва да се има предвид консултация със специалист по коагулационни нарушения.

Хемодиализата намалява AUC на аписабан с 14% при лица с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) при перорално приложение на единична доза аписабан 5 mg. По тази причина е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективно средство за овладяване на предозиране с аписабан.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF02

#### Механизъм на действие

Аписабан е мощен перорален, обратим, директен и високо селективен инхибитор на активното място на фактор Ха. Той не се нуждае от антитромбин III за антитромботична активност. Аписабан инхибира свободния и тромб-свързан фактор Ха и протромбиназната активност. Аписабан няма директен ефект върху тромбоцитната агрегация, но индиректно инхибира тромбоцитната агрегация, индуцирана от тромбин. Като инхибира фактор Ха, аписабан предотвратява формирането на тромбин и образуването на тромби. Предклинични проучвания на аписабан при животински модели показват антитромботична ефикасност при профилактиката на артериална и венозна тромбоза при дози, които запазват хемостазата.

## Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на апиксабан са отражение на механизма на действие (инхибиране на фактор Ха). В резултат на инхибирането на фактор Ха, апиксабан удължава коагулационните тестове като протромбиново време (РТ), INR (международно нормализирано съотношение) и активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT). Промените, наблюдавани при тези коагулационни тестове при очакваната терапевтична доза, са малки и до голяма степен варират. Не се препоръчва използването им за оценка на фармакодинамичните ефекти на апиксабан. В теста за образуване на тромбин, апиксабан намалява ендогенния тромбинов потенциал – мярка за образуването на тромбин в човешка плазма.

Апиксабан показва също и антифактор Ха активност, както се вижда от понижението на фактор Ха ензимната активност с много от готовите антифактор Ха китове на пазара, като обаче резултатите се различават при отделните китове. Данни от клинични проучвания са налични само за хромогенния тест Rotachrom® Хепарин. Антифактор Ха активността показва тясна директна линейна връзка с плазмените концентрации на апиксабан, като достига максимални стойности по време на пиковите плазмени концентрации на апиксабан. Зависимостта между плазмените концентрации на апиксабан и антифактор Ха активността е приблизително линейна при широк дозов диапазон на апиксабан.

В Таблица 3 по-долу е показана предвидената експозиция и антифактор Ха активност в стационарно състояние за всяко от показанията. При пациенти, приемащи апиксабан за профилактика на ВТЕ след протезиране на тазобедрена или на коленна става, резултатите показват флукуация между пиковите и най-ниските нива по-малка от 1,6 пъти. При пациенти с неклапно предсърдно мъждене, приемащи апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм, резултатите показват флукуация между пиковите и най-ниските нива по-малка от 1,7 пъти. При пациенти, приемащи апиксабан за лечение на ДВТ и БЕ или профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ, резултатите показват по-малка от 2,2-кратна флукуация между най-високите и най-ниските нива.

**Таблица 3: Предвидена експозиция и антифактор Ха активност на апиксабан в стационарно състояние**

	Апикс. C <sub>max</sub> (ng/ml)	Апикс. C <sub>min</sub> (ng/ml)	Макс. антифактор Ха активност на апикс. (IU/ml)	Мин. антифактор Ха активност на апикс. (IU/ml)
Медиана [5-и, 95-и перцентил]				
<i>Профилактика на ВТЕ: елективно протезиране на тазобедрена или на коленна става</i>				
2,5 mg два пъти дневно	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Профилактика на инсулт и системен емболизъм: NVAF</i>				
2,5 mg два пъти дневно*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg два пъти дневно	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)</i>				
2,5 mg два пъти дневно*	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg два пъти дневно	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg два пъти дневно	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Популация с коригирана доза въз основа на 2 от 3 критерия за намаляване на дозата в проучването ARISTOTLE.

Макар че при лечение с аписабан няма необходимост от рутинно следене на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на антифактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, когато информацията относно експозицията на аписабан може да помогне за взимането на информирани клинични решения, например при предозиране и спешна хирургична интервенция.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Профилактика на ВТЕ (VTEr): елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става

Клиничната програма за аписабан е създадена с цел да докаже ефикасността и безопасността на аписабан за профилактика на ВТЕ в широк диапазон от възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената става или на коленната става. Общо 8 464 пациенти са рандомизирани в две основни, двойно-слепи, мултинационални проучвания, които сравняват аписабан 2,5 mg прилаган перорално два пъти дневно (4 236 пациенти) и еноксапарин 40 mg веднъж дневно (4 228 пациенти). В общия брой влизат 1 262 пациенти (618 в групата на лечение с аписабан) на 75 или повече години, 1 004 пациенти (499 в групата на аписабан) с ниско телесно тегло ( $\leq 60$  kg), 1 495 пациенти (743 в групата на аписабан) с индекс на телесната маса  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> и 415 пациенти (203 в групата на аписабан) с умерено бъбречно увреждане.

Проучването ADVANCE-3 включва 5 407 пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената става, а проучването ADVANCE-2 включва 3 057 пациенти, подложени на елективно протезиране на коленната става. Пациентите получават или аписабан 2,5 mg перорално два пъти дневно, или еноксапарин 40 mg подкожно веднъж дневно. Първата доза аписабан се дава 12 до 24 часа след операцията, докато приложението на еноксапарин започва 9 до 15 часа преди операцията. Както аписабан, така и еноксапарин са давани в продължение на 32-38 дни в рамките на проучването ADVANCE-3 и 10-14 дни в рамките на проучването ADVANCE-2.

Въз основа на данните от анамнезата на проучваната популация в ADVANCE-3 и ADVANCE-2 (8 464 пациенти), 46% са имали хипертония, 10% - хиперлипидемия, 9% - диабет и 8% - коронарна артериална болест.

Аписабан показва намаление със статистическо превъзходство по отношение на първичната крайна точка, която е съставена от общия брой на всички случаи на ВТЕ/обща смъртност, както и по отношение на крайната точка Масивен ВТЕ, съставена от проксимална ДВТ, нефатален БЕ и свързани с ВТЕ смъртни случаи, в сравнение с еноксапарин, както при елективно протезиране на тазобедрената става, така и при протезиране на коленната става (вж. Таблица 4).

**Таблица 4: Резултати за ефикасност от пилотни проучвания фаза III**

Проучване	ADVANCE-3 (тазобедрена става)			ADVANCE-2 (коленна става)		
	Аписабан 2,5 mg перорално два пъти дневно 35 ± 3 дни	Еноксапарин 40 mg подкожно веднъж дневно 35 ± 3 дни	р-стойност	Аписабан 2,5 mg перорално два пъти дневно 12 ± 2 дни	Еноксапарин 40 mg подкожно веднъж дневно 12 ± 2 дни	р-стойност
Общ брой случаи с ВТЕ/обща смъртност						
Брой на събитията/пациенти	27/1 949 1,39%	74/1 917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Честота на събитията						
Относителен риск 95% доверителен интервал	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		

Проучване	ADVANCE-3 (тазобедрена става)			ADVANCE-2 (коленна става)		
	Апиксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно 35 ± 3 дни	Еноксапа- рин 40 mg подкожно веднъж дневно 35 ± 3 дни	р- стой- ност	Апиксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно 12 ± 2 дни	Еноксапа- рин 40 mg подкожно веднъж дневно 12 ± 2 дни	р-стой- ност
Лечение при проучването Доза Продължителност на лечението						
Сериозни ВТЕ						
Брой на събитията/пациенти Честота на събитията	10/2 199 0,45%	25/2 195 1,14%	0,0107	13/1 195 1,09%	26/1 199 2,17%	0,0373
Относителен риск 95% доверителен интервал	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Крайните точки за безопасност за масивно кървене, съставени от масивно и CRNM кървене, и всички случаи на кървене, показват подобна честота при пациенти, лекувани с апиксабан 2,5 mg спрямо еноксапарин 40 mg (вж. Таблица 5). Всички критерии за кървене включват и кървене от мястото на хирургичната интервенция.

**Таблица 5: Резултати за кървене от пилотни проучвания фаза III\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Апиксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно 35 ± 3 дни	Еноксапарин 40 mg подкожно един път дневно 35 ± 3 дни	Апиксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно 12 ± 2 дни	Еноксапарин 40 mg подкожно един път дневно 12 ± 2 дни
Брой на всички лекувани	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
<b>Период на лечение<sup>1</sup></b>				
Масивно	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Фатално	0	0	0	0
Масивно + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Всякакво	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Постоперативен период на лечение<sup>2</sup></b>				
Масивно	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Фатално	0	0	0	0
Масивно + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Всякакво	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\*Всички критерии за кървене включват и кървене от мястото на хирургичната интервенция.

<sup>1</sup>Включва събития, настъпили след първата доза еноксапарин (предоперативно)

<sup>2</sup>Включва събития, настъпили след първата доза апиксабан (следоперативно)

Общата честота на нежелани реакции като кървене, анемия и отклонения в трансминазите (например нивата на ALT) е числено по-ниска при пациенти на апиксабан, в сравнение с тези на еноксапарин, при проучванията фаза II и фаза III при елективно протезиране на тазобедрената и на коленната става.

В проучването при операция за протезиране на коленна става по време на планирания период на лечение, в рамото на апиксабан са диагностицирани 4 случая на БЕ, а в групата на еноксапарин – нито един случай. Не може да се даде обяснение за по-големия брой на БЕ.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF)

Общо 23 799 пациенти са рандомизирани в клиничната програма (ARISTOTLE: аписабан спрямо варфарин, AVERROES: аписабан спрямо ASA), включващо 11 927 рандомизирани на аписабан. Дизайнът на програмата цели да се демонстрира ефикасността и безопасността на аписабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) и един или повече допълнителни рискови фактора, като:

- предходен инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА)
- възраст  $\geq 75$  години
- хипертония
- захарен диабет
- симптоматична сърдечна недостатъчност (Клас по NYHA  $\geq$  II)

Проучване ARISTOTLE

В проучването ARISTOTLE общо 18 201 пациенти са рандомизирани на двойно-сляпа терапия с аписабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти [4,7%], вж. точка 4.2) или варфарин (целеви INR обхват 2,0-3,0), и пациентите са експонирани на изпитваното активно вещество за период от средно 20 месеца. Средната възраст е 69,1 години, средният CHADS<sub>2</sub> скор е 2,1 и 18,9% от пациентите имат предходен инсулт или ТИА.

В проучването аписабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за превенция на инсулт (хеморагичен или исхемичен) и системен емболизъм (вж. Таблица 6), сравнено с варфарин.

**Таблица 6: Резултати по отношение на ефикасността при пациенти с предсърдно мъждене в проучването ARISTOTLE**

	Аписабан N=9 120 n (%/год.)	Варфарин N=9 081 n (%/год.)	Коефициент на риск (95% ДИ)	р- стойност
Инсулт или системен емболизъм	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Инсулт				
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)	
Системен емболизъм	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

За пациентите, рандомизирани на варфарин, медианата на процента от време в терапевтичен диапазон (TTR) (INR 2-3) е 66%.

Аписабан показва намаляване на инсулта и системния емболизъм, сравнено с варфарин, при различните нива на TTR в отделните изследователски центрове; в най-високия квантил на TTR според изследователския център, коефициентът на риск на аписабан спрямо варфарин е 0,73 (95% ДИ, 0,38; 1,40).

Ключовите вторични крайни точки за масивно кървене и смърт по всякаква причина са тествани в предварително определена стратегия за йерархично тестване, за да се контролира общата тип 1 грешка в проучването. Статистически значимо превъзходство също е постигнато в ключовите вторични крайни точки, както за масивно кървене, така и за смърт по всякаква причина (вж. Таблица 7). С подобряване на проследяването на INR намаляват наблюдаваните ползи от аписабан, сравнен с варфарин, по отношение на смърт по всякаква причина.

**Таблица 7: Вторични крайни точки при пациенти с предсърдно мъждене в проучването ARISTOTLE**

	<b>Апиксабан</b> N = 9 088 n (%/година)	<b>Варфарин</b> N = 9 052 n (%/година)	<b>Коефициент на риск</b> (95% ДИ)	<b>р-стойност</b>
<b>Резултати по отношение на кървене</b>				
Масивно*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Фатално	10 (0,06)	37 (0,24)		
Вътрече-репно	52 (0,33)	122 (0,80)		
Масивно + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Всякакво	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
<b>Други крайни точки</b>				
Обща смъртност	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)	

\* Масивно кървене, определено съгласно критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостоза (ISTH).

† Клинично значимо не-масивно

Общата честота на прекратяване поради нежелани реакции е 1,8% за апиксабан и 2,6% за варфарин в проучването ARISTOTLE.

Резултатите по отношение на ефикасността за предварително определените подгрупи, включващи CHADS<sub>2</sub> скор, възраст, телесно тегло, пол, статус на бъбречната функция, предходен инсулт или ТИА и диабет, съответстват на първичните резултати за ефикасност на общата популация, проучена в изпитването.

Честотата на масивно гастроинтестинално кървене по ISTH (включително кървене от горния гастроинтестинален тракт, долния гастроинтестинален тракт и ректално кървене) е 0,76% на година с апиксабан и 0,86% на година с варфарин.

Резултатите по отношение масивно кървене за предварително определените подгрупи, включващи CHADS<sub>2</sub> скор, възраст, телесно тегло, пол, статус на бъбречната функция, предходен инсулт или ТИА и диабет, съответстват на резултати за общата популация, проучена в изпитването.

#### Проучване AVERROES

В проучването AVERROES общо 5 598 пациенти, сметени от изследователите за неподходящи за VKA, са рандомизирани на лечение с апиксабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти [6,4%], вж. точка 4.2) или ацетилсалицилова киселина. Ацетилсалицилова киселина е давана като еднократна дневна доза от 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), или 324 mg (6,6%) по преценка на изследователя. Пациентите са експонирани на изпитваното активно вещество за период от средно 14 месеца. Средната възраст е 69,9 години, средният CHADS<sub>2</sub> скор е 2,0 и 13,6% от пациентите имат предходен инсулт или ТИА.

Честите причини за липса на показания за VKA терапията в проучването AVERROES включват невъзможност/малка вероятност да се постигнат стойности на INR в рамките на изисканите интервали (42,6%), пациентът отказва лечение с VKA (37,4%), CHADS<sub>2</sub> скор = 1 и лекарят не е препоръчал лечение с VKA (21,3%), не може да се разчита, че пациентът ще се придържа към указанията за лекарствения продукт VKA (15,0%), и трудност/очаквана трудност при свързване с пациента в случай на спешна промяна в дозата (11,7%).

AVERROES е прекратено по-рано въз основа на препоръка от независимия Комитет за проследяване на данните, поради ясно доказателство за намаляване на инсулта и системния емболизъм с приемлив профил на безопасност.

Общият резултат за прекратяване поради нежелани реакции е 1,5% за аписабан и 1,3% за ацетилсалицилова киселина в проучването AVERROES.

В проучването аписабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за превенция на инсулт (хеморагичен, исхемичен или с неопределен произход) или системен емболизъм (вж. Таблица 8), сравнено с ацетилсалицилова киселина.

**Таблица 8: Ключови резултати по отношение на ефикасността при пациенти с предсърдно мъждене в проучването AVERROES**

	<b>Аписабан N = 2 807 n (%/год.)</b>	<b>Ацетилсалицилова киселина N = 2 791 n (%/год.)</b>	<b>Коефициент на риск (95% ДИ)</b>	<b>р-стой- ност</b>
Инсулт или системен емболизъм *	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Инсулт				
Исхемичен или неопределен	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)	
Системен емболизъм	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Инсулт, системен емболизъм, МИ, или съдова смърт*†	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)	
Съдова смърт	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Обща смъртност†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\* оценено чрез стратегия за последователно тестване, разработена да контролира общата тип I грешка в проучването

† вторична крайна точка

Няма статистически значима разлика в честотата на масивно кървене между аписабан и ацетилсалицилова киселина (вж. Таблица 9).

**Таблица 9: Събития на кървене при пациенти с предсърдно мъждене в проучването AVERROES**

	<b>Аписабан N = 2 798 n(%/година)</b>	<b>Ацетилсалицилова киселина N = 2 780 n (%/година)</b>	<b>Коефициент на риск (95% ДИ)</b>	<b>р-стой- ност</b>
Масивно*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Фатално, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Вътречерепно, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Масивно + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Всякакво	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\* Масивно кървене, определено съгласно критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (ISTH).

† Clinically relevant non-major – Клинично значимо не-масивно кървене

#### Пациенти с NVAF с ACS и/или подложени на PCI

В AUGUSTUS, открито, рандомизирано, контролирано проучване с 2 по 2 факторен дизайн, са включени 4 614 пациенти с NVAF, които са с ACS (43%) и/или са подложени на PCI (56%). Всички пациенти получават основно лечение с P2Y12 инхибитор (клопидогрел: 90,3%), предписан съгласно стандартните грижи.

Пациентите са рандомизирани до 14 дни след ACS и/или PCI да получават апиксабан 5 mg два пъти дневно (2,5 mg два пъти дневно, ако са изпълнени два или повече от критериите за намаляване на дозата; 4,2% получават по-ниска доза) или VKA, както и ASA (81 mg веднъж дневно) или плацебо. Средната възраст е 69,9 години, 94% от рандомизираните пациенти имат CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор >2 и 47% имат HAS-BLED скор >3. За пациентите, рандомизирани на VKA, процентът от време в терапевтичен интервал (TTR) (INR 2-3) е 56%, като 32% от времето е под TTR, а 12% – над TTR.

Първичната цел на AUGUSTUS е да оцени безопасността, като първичната крайна точка е масивно по ISTH или CRNM кървене. При сравнението на апиксабан спрямо VKA, първичната крайна точка за безопасност масивно по ISTH или CRNM кървене на месец 6 се наблюдава съответно при 241 (10,5%) и 332 (14,7%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA (HR=0,69, 95% CI: 0,58, 0,82; 2-странна p<0,0001 за не по-малка ефикасност и p<0,0001 за превъзходство). За VKA, допълнителните анализи с използване на подгрупи по TTR показват, че най-високата честота на кървене се свързва с най-ниския квартил на TTR. Честотата на кървене е сходна между апиксабан и най-високия квартил на TTR.

При сравнението на ASA спрямо плацебо, първичната крайна точка за безопасност масивно по ISTH или CRNM кървене на месец 6 се наблюдава съответно при 367 (16,1%) и 204 (9,0%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; двустранна p<0,0001).

По-конкретно при пациентите, лекувани с апиксабан, масивно или CRNM кървене се наблюдава съответно при 157 (13,7%) и 84 (7,4%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо. При пациентите, лекувани с VKA, масивно или CRNM кървене се наблюдава съответно при 208 (18,5%) и 122 (10,8%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо.

Други ефекти на лечението са оценени като вторична цел на проучването със съставни крайни точки.

При сравнението на апиксабан спрямо VKA, комбинираната крайна точка от смърт или рехоспитализация се наблюдава съответно при 541 (23,5%) и 632 (27,4%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA. Комбинираната крайна точка от смърт или исхемично събитие (инсулт, инфаркт на миокарда, тромбоза на стент или спешна реваскуларизация) се наблюдава съответно при 170 (7,4%) и 182 (7,9%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA. При сравнението на ASA спрямо плацебо, комбинираната крайна точка от смърт или рехоспитализация се наблюдава съответно при 604 (26,2%) и 569 (24,7%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо. Комбинираната крайна точка от смърт или исхемично събитие (инсулт, инфаркт на миокарда, тромбоза на стент или спешна реваскуларизация) се наблюдава съответно при 163 (7,1%) и 189 (8,2%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо.

#### Пациенти, подложени на кардиоверзио

EMANATE, открито, многоцентрово проучване, включва 1 500 пациенти, които не са приемали перорални антикоагуланти, или са започнали лечение преди по-малко от 48 часа и са планирани за кардиоверзио за NVAF. Пациентите са рандомизирани 1:1 на апиксабан или хепарин и/или VKA за профилактика на сърдечносъдови събития. Електрическо и/или фармакологично кардиоверзио е проведено след поне 5 дози от 5 mg два пъти дневно апиксабан (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти (вж. точка 4.2)) или поне 2 часа след натоварваща доза от 10 mg (или 5 mg натоварваща доза при избрани пациенти (вж. точка 4.2)), ако е необходимо по-



ранно кардиоверзио. В групата на апиксабан, 342 пациенти получават натоварваща доза (331 получават доза от 10 mg и 11 пациенти получават доза от 5 mg).

В групата на апиксабан (n = 753) не настъпват инсулти (0%), а в групата на хепарин и/или VKA (n = 747; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64) настъпват 6 (0,80%) инсулта. Смърт по всякаква причина се наблюдава при 2 пациенти (0,27%) в групата на апиксабан и 1 пациент (0,13%) в групата на хепарин и/или VKA. Не са докладвани събития на системна емболия.

Събития на масивно кървене и CRNM се наблюдават съответно при 3 (0,41%) и 11 (1,50%) пациенти в групата на апиксабан в сравнение с 6 (0,83%) и 13 (1,80%) пациенти в групата на хепарин и/или VKA.

Това експлораторно проучване показва сравнима ефикасност и безопасност между терапевтичните групи на апиксабан и хепарин и/или VKA в условията на кардиоверзио.

#### Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)

Дизайнът на клиничната програма (AMPLIFY: апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин, AMPLIFY-EXT: апиксабан спрямо плацебо) има за цел да докаже ефикасността и безопасността на апиксабан за лечение на ДВТ и/или БЕ (AMPLIFY) и на продължението на терапията за профилактика на рецидивиращи ДВТ и/или БЕ след завършване на 6 до 12-месечен курс на антикоагулантно лечение на ДВТ и/или БЕ (AMPLIFY-EXT). И двете проучвания са рандомизирани, паралелногрупови, двойнослепи, мултинационални изпитвания при пациенти със симптоматична проксимална ДВТ или симптоматичен БЕ. Всички критерии за оценка на безопасността и ефикасността са били преценявани от независима заслепена комисия.

#### Проучване AMPLIFY

В проучването AMPLIFY са рандомизирани общо 5 395 пациенти на лечение с апиксабан 10 mg два пъти дневно перорално в продължение на 7 дни, последвано от апиксабан 5 mg два пъти дневно перорално в продължение на 6 месеца, или еноксапарин 1 mg/kg два пъти дневно подкожно за минимум 5 дни (до INR  $\geq$  2) и варфарин (таргетен интервал на INR стойности от 2,0-3,0) перорално в продължение на 6 месеца.

Средната възраст е 56,9 години и 89,8% от рандомизираните пациенти са имали непровокирани събития на ВТЕ.

При рандомизираните на варфарин пациенти, средната процентна стойност на времето в терапевтичния интервал (INR 2,0-3,0) е била 60,9. Апиксабан показва намаляване на рецидивите на симптоматичен ВТЕ или свързаната с ВТЕ смъртност при различни нива на TTR в отделните изследователски центрове; в най-високия квантил на TTR според изследователския център, относителният риск при апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин е бил 0,79 (95% ДИ, 0,39, 1,61).

При това проучване е установено, че апиксабан има не по-малка ефикасност от еноксапарин/варфарин в комбинираната първична крайна точка за случаите, преценени като рецидивиращ симптоматичен ВТЕ (нефатална ДВТ или нефатален БЕ) или ВТЕ-свързана смъртност (вж. Таблица 10).

**Таблица 10: Резултати за ефикасност в проучването AMPLIFY**

	<b>Апиксабан N=2 609 n (%)</b>	<b>Еноксапарин/ Варфарин N=2 635 n (%)</b>	<b>Относителен риск (95% ДИ)</b>
ВТЕ или свързана с ВТЕ смъртност	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
ДВТ	20 (0,7)	33 (1,2)	
БЕ	27 (1,0)	23 (0,9)	
свързана с ВТЕ смъртност	12 (0,4)	15 (0,6)	
ВТЕ или обща смъртност	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ВТЕ или сърдечно-съдова смъртност	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ВТЕ, свързана с ВТЕ смъртност или масивен кръвоизлив	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\* Не по-малка ефикасност в сравнение с еноксапарин/варфарин (p-стойност < 0,0001)

Ефикасността на апиксабан при начално лечение на ВТЕ е била сходна при пациентите, лекувани за БЕ [относителен риск 0,9; 95% ДИ (0,5; 1,6)] или за ДВТ [относителен риск 0,8; 95% ДИ (0,5; 1,3)]. Ефикасността при различните подгрупи, включващи възраст, пол, индекс на телесната маса (BMI), бъбречна функция, индекс за разпространение на БЕ, местоположение на тромба при ДВТ и предшестваща употреба на интравенозен хепарин, по правило е била сходна.

Първичната крайна точка за безопасност е била масивен кръвоизлив. В проучването апиксабан статистически превъзхожда еноксапарин/варфарин по отношение на първичната крайна точка за безопасност [относителен риск 0,31, 95% доверителен интервал (0,17; 0,55), P-стойност <0,0001] (вж. Таблица 11).

**Таблица 11: Резултати за кръвоизлив в проучването AMPLIFY**

	<b>Апиксабан N=2 676 n (%)</b>	<b>Еноксапарин/ Варфарин N=2 689 n (%)</b>	<b>Относителен риск (95% ДИ)</b>
Масивен	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Масивен + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Малък	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Всякакъв	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Случаите, преценените като масивен кръвоизлив и CRNM кръвоизлив във всяка анатомична зона, са били по правило по-малко в групата на апиксабан в сравнение с групата на еноксапарин/варфарин. Случаите, преценени като масивен кръвоизлив по ISTH от гастроинтестиналния тракт, са настъпили при 6 (0,2%) лекувани с апиксабан пациенти и при 17 (0,6%) лекувани с еноксапарин/варфарин пациенти.

### Проучване AMPLIFY-EXT

В проучването AMPLIFY-EXT са рандомизирани общо 2 482 пациенти на лечение с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно перорално, апиксабан 5 mg два пъти дневно перорално или с плацебо в продължение на 12 месеца след завършване на 6 до 12-месечен начален курс на антикоагулантно лечение. От тях, 836 пациенти (33,7%) са участвали в проучването AMPLIFY преди да бъдат включени в проучването AMPLIFY-EXT.

Средната възраст е била 56,7 години и 91,7% от рандомизираните пациенти са имали непровокирани събития на ВТЕ.

В това проучване и двете дози апиксабан превъзхождат статистически плацебо по отношение на първичната крайна точка симптоматичен рецидивиращ ВТЕ (нефатална ДВТ или нефатален БЕ) или обща смъртност (вж. Таблица 12).

**Таблица 12: Резултати за ефикасност в проучването AMPLIFY-EXT**

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо (N=829)	Относителен риск (95% ДИ)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо	Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо
	n (%)				
Рецидивиращ ВТЕ или обща смъртност	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
ДВТ*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
БЕ*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Обща смъртност	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Рецидивиращ ВТЕ или свързана с ВТЕ смъртност	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Рецидивиращ ВТЕ или сърдечно- съдова смъртност	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Нефатална ДВТ <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Нефатален БЕ <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
ВТЕ- свързана смъртност	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

<sup>‡</sup> p-стойност < 0,0001

\* При пациенти с повече от едно събитие, допринасящо за съставната крайна точка, се съобщава само първото събитие (напр. ако участникът развие първо ДВТ, а после получи БЕ, се съобщава само за ДВТ)

<sup>†</sup> Отделните участници може да имат повече от едно събитие и да са представени в двете класификации

Ефикасността на апиксабан за профилактика на рецидивиращи ВТЕ се поддържа при всички подгрупи, включително по възраст, пол, индекс на телесна маса и бъбречна функция.

Първичната крайна точка за безопасност е масивен кръвоизлив по време на лечение. В това проучване честотата на масивните кръвоизливи и за двете дози на апиксабан не е показала статистически различия в сравнение с плацебо. Не е имало статистически значими разлики по отношение на честотата на масивните + CRNM, малките кръвоизливи и всякакви кръвоизливи между групите на лечение с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно и тези с плацебо (вж. Таблица 13).

**Таблица 13: Резултати за кръвоизлив в проучването AMPLIFY-EXT**

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо	Относителен риск (95% ДИ)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо	Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо
		n (%)			
Масивен	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Масивен + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Малък	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Всякакъв	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Случаите, преценени като масивен по ISTH гастроинтестинален кръвоизлив, са настъпили при 1 (0,1%) лекуван с апиксабан пациент на доза 5 mg два пъти дневно, при нито един пациент на доза 2,5 mg два пъти дневно и при 1 (0,1%) пациент на плацебо.

#### Педиатрична популация

Няма одобрено показание в педиатрията (вж. точка 4.2).

#### Профилактика на ВТЕ при педиатрични пациенти с остра лимфобластна левкемия или лимфобластен лимфом (ОЛЛ, ЛЛ)

В проучването PREVAPIX-ALL общо 512 пациенти на възраст от  $\geq 1$  до  $< 18$  години с новодиагностицирани ОЛЛ или ЛЛ, получаващи индукционна химиотерапия, включително аспарагиназа чрез имплантирано устройство за централен венозен достъп, са рандомизирани 1:1 в открито изпитване да получават тромبوпрофилактика с апиксабан или стандартни грижи (без системна антикоагулация). Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи 2,5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 14). Апиксабан се предлага като таблетка от 2,5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Медианата на продължителността на експозицията в рамото с апиксабан е 25 дни.

**Таблица 14: Дозировка на апиксабан в проучването PREVAPIX-ALL**

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до $< 10,5$ kg	0,5 mg два пъти дневно
10,5 до $< 18$ kg	1 mg два пъти дневно
18 до $< 25$ kg	1,5 mg два пъти дневно

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
25 до < 35 kg	2 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	2,5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от потвърдена симптоматична и асимптоматична нелетална дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, церебрална венозна синусова тромбоза и смърт, свързана с венозен тромбоемболизъм. Честотата на първичната крайна точка за ефикасност е 31 (12,1%) в рамото на апиксабан спрямо 45 (17,6%) в рамото на стандартни грижи. Намалването на относителния риск не достига значимост.

Крайните точки за безопасност са потвърдени по критериите на ISTH. Първичната крайна точка за безопасност - масивно кървене, настъпва при 0,8% от пациентите във всяко терапевтично рамо. CRNM кървене настъпва при 11 пациенти (4,3%) в рамото на апиксабан и при 3 пациенти (1,2%) в рамото на стандартни грижи. Най-честото събитие на CRNM кървене, допринасящо за разлика в лечението, е лек до умерен по интензитет епистаксис. Събития на малък кръвоизлив настъпват при 37 пациенти в рамото на апиксабан (14,5%) и при 20 пациенти (7,8%) в рамото на стандартни грижи.

Профилактика на тромбоемболизъм (ТЕ) при педиатрични пациенти с вродено или придобито сърдечно заболяване

SAXOPHONE е рандомизирано 2:1, открито, многоцентрово, сравнително проучване при пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години с вродено или придобито сърдечно заболяване, при които е необходима антикоагулация. Пациентите получават или апиксабан, или стандартни грижи за тромбoproфилактика с антагонист на витамин К или хепарин с ниско молекулуно тегло. Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи доза 5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 15). Апиксабан се предлага като таблетка от 5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Средната продължителност на експозицията в рамото с апиксабан е 331 дни.

**Таблица 15: Дозировка на апиксабан в проучването SAXOPHONE**

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до < 9 kg	1 mg два пъти дневно
9 до < 12 kg	1,5 mg два пъти дневно
12 до < 18 kg	2 mg два пъти дневно
18 до < 25 kg	3 mg два пъти дневно
25 до < 35 kg	4 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за безопасност, съставена от потвърдено, дефинирано според ISTH масивно и CRNM кървене, настъпва при 1 (0,8%) от 126 пациенти в рамото на апиксабан и при 3 (4,8%) от 62 пациенти в рамото на стандартни грижи. Вторичната крайна точка за безопасност на оценено, масивно, CRNM кървене и всички събития на кървене са сходни по честота в двете терапевтични рамена. Вторичната крайна точка за безопасност на прекратяване на лекарството поради нежелано събитие, непоносимост или кървене е съобщена при 7 (5,6%) участници в рамото на апиксабан и при 1 (1,6%) участник в рамото на стандартни грижи. При никой от пациентите в двете терапевтични рамена не настъпва тромбоемболично събитие. В никое от терапевтичните рамена няма смъртни случаи.

Това проучване е с проспективен дизайн за дескриптивна ефикасност и безопасност поради очакваната ниска честота на събития на ТЕ и на кървене в тази популация. Поради

наблюдаваната ниска честота на ТЕ в това проучване е невъзможно извършването на категорична оценка на съотношението полза/риск.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията за лечение на венозен тромбоемболизъм с Eliquis в една или повече подгрупи на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Абсолютната бионаличност на апиксабан е приблизително 50% за дози до 10 mg. Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимални концентрации ( $C_{max}$ ) 3 до 4 часа след приема на таблетката. Приемът с храна не повлиява AUC или  $C_{max}$  на апиксабан при доза 10 mg. Апиксабан може да се приема със или без храна.

Фармакокинетиката на апиксабан е линейна с пропорционално на дозата увеличение на експозицията при доза 10 mg перорално. При дози  $\geq 25$  mg апиксабан показва ограничена от разтварянето резорбция с намалена бионаличност. Параметрите на експозиция на апиксабан показват ниска до умерена вариабилност, отразена чрез интра- и интериндивидуална вариабилност, съответно  $\sim 20\%$  CV и  $\sim 30\%$  CV.

След перорално приложение на 10 mg апиксабан, като 2 натрошени таблетки по 5 mg, разтворени в 30 ml вода, експозицията е сравнима с тази след перорално приложение на 2 цели таблетки по 5 mg. След перорално приложение на 10 mg апиксабан като 2 натрошени таблетки по 5 mg с 30 g ябълково пюре,  $C_{max}$  и AUC са по-ниски съответно с 21% и 16% в сравнение с приложението на 2 цели таблетки по 5 mg. Намалението на експозицията не се счита за клинично значимо.

След приложение на натрошена таблетка апиксабан 5 mg, разтворена в 60 ml G5W и въведена чрез назогастрална сонда, експозицията е подобна на тази, наблюдавана в други клинични проучвания, включващи здрави индивиди, които получават еднократна перорална доза апиксабан 5 mg под формата на таблетка.

Като се отчита предвидимият, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на апиксабан, резултатите от проведените проучвания за бионаличност са приложими за по-ниски дози апиксабан.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини при хора е приблизително 87%. Обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително 21 литра.

### Биотрансформация и елиминиране

Апиксабан има няколко пътища на елиминиране. Около 25% от приложената доза апиксабан при хора се открива под формата на метаболити, като по-голямата част се елиминират с фекалите. Бъбречната екскреция на апиксабан представлява около 27% от общия клирънс. При клинични и неклинични изпитвания се наблюдава съответно допълнително участие на билиарна и директна чревна екскреция.

Апиксабан има общ клирънс около 3,3 l/час и полуживот около 12 часа.

О-диметилиране и хидроксилиране на 3-оксопиперидинилната група са основните пътища на биотрансформация. Апиксабан се метаболизира основно чрез CYP3A4/5 и по-малко чрез CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Непромененият апиксабан е основният, свързан с активното вещество, компонент в човешката плазма без наличие на активни циркулиращи метаболити.

Апиксабан е субстрат на транспортните протеини, P-gp и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP).

#### Старческа възраст

При пациентите в старческа възраст (над 65 години) плазмените концентрации са по-високи от тези при по-младите пациенти, като средните стойности на AUC са около 32% по-високи и няма разлика по отношение на  $C_{max}$ .

#### Бъбречно увреждане

Нарушената бъбречна функция не повлиява пиковите концентрации на апиксабан. Наблюдава се увеличение на експозицията на апиксабан, което корелира с намаляването на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 51-80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15-29 ml/min) бъбречно увреждане, плазмените концентрации на апиксабан (AUC) са съответно повишени с 16, 29 и 44% в сравнение с индивиди с нормален креатининов клирънс. Бъбречното увреждане няма очевиден ефект върху връзката между плазмените концентрации на апиксабан и инхибирането на активността на антифактор Ха.

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease – ESRD) AUC на апиксабан нараства с 36% при приложение на единична доза апиксабан 5 mg веднага след хемодиализа, в сравнение с тази, наблюдавана при лица с нормална бъбречна функция. Хемодиализата, започната два часа след приложение на единична доза апиксабан 5 mg, намалява AUC на апиксабан с 14% при лицата с ESRD, съответстващо на диализен клирънс на апиксабан 18 ml/min. По тази причина е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективно средство за овладяване на предозиране с апиксабан.

#### Чернодробно увреждане

В едно проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане Child-Pugh клас А скор 5 (n=6) и 6 (n=2), и 8 пациенти с умерено чернодробно заболяване Child-Pugh клас В скор 7 (n=6) и 8 (n=2) с контролна група от 16 здрави доброволци, фармакокинетичните и фармакодинамични параметри при еднократна доза апиксабан 5 mg не се променят при пациентите с чернодробно увреждане. Промените в антифактор Ха активността и INR са сравними между пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане и здравите индивиди.

#### Пол

Експозицията на апиксабан е приблизително 18% по-висока при жени отколкото при мъже.

#### Етнически произход и раса

Резултатите от проучвания фаза I не показват значими различия във фармакокинетиката на апиксабан между пациенти от бялата раса, азиатци и афроамериканци. Находките от популационен фармакокинетичен анализ при пациенти, лекувани с апиксабан, в повечето случаи съответстват на резултатите от фаза I.

#### Телесно тегло

В сравнение с експозицията на апиксабан при пациенти с телесно тегло 65 до 85 kg, телесно тегло >120 kg се свързва с приблизително 30% по-ниска експозиция, а телесно тегло < 50 kg се свързва с около 30% по-висока експозиция.

## Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката фармакокинетика/фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на аписабан и няколко фармакодинамични крайни точки (антифактор Ха активност, INR, PT, aPTT) е била оценена след прилагане на дози в широк диапазон (0,5 – 50 mg). Връзката между плазмената концентрация на аписабан и антифактор Ха активността най-добре се описва с линеен модел. Връзката фармакокинетика/фармакодинамика, наблюдавана при пациенти, корелира с тази, установена при здрави индивиди.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, фертилитет и ембрио-фетално развитие, и ювенилна токсичност.

Основните наблюдавани ефекти в проучванията за токсичност при многократно прилагане са тези, свързани с фармакодинамичното действие на аписабан върху параметрите на кръвосъсирването. В проучванията за токсичност е установена тенденция към малко или липса на увеличение на склонността към кървене. Въпреки това, тъй като това може да се дължи на по-ниска чувствителност на животинските видове в сравнение с хора, този резултат трябва да се интерпретира с повишено внимание, когато се екстраполира при хора.

В млякото на пълхове е установено високо съотношение мляко/майчина плазма ( $C_{max}$  около 8, AUC около 30), което вероятно се дължи на активен транспорт в млякото.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза  
Микрокристална целулоза (E460)  
Кроскармелоза натрий  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Филмово покритие

Лактоза монохидрат  
Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Триацетин  
Жълт железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години



#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от PVC/PVdC-алуминиево фолио. Картонени опаковки по 10, 20, 60, 168 и 200 филмирани таблетки.

Перфорирани блистери с единични дози от PVC/PVdC-алуминиево фолио по 60 x 1 и 100 x 1 филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/691/001  
EU/1/11/691/002  
EU/1/11/691/003  
EU/1/11/691/004  
EU/1/11/691/005  
EU/1/11/691/013  
EU/1/11/691/015

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 май 2011 г.

Дата на последно подновяване: 11 януари 2021 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 5 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg апиксабан (apixaban).

### Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 5 mg съдържа 102,9 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розови, овални таблетки (9,73 mm x 5,16 mm) с вдлъбнато релефно означение “894” от едната страна и “5” от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) с един или повече рискови фактори, като предшествуващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), възраст  $\geq 75$  години, хипертония, захарен диабет, симптоматична сърдечна недостатъчност (Клас по NYHA  $\geq$  II).

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни (вж. точка 4.4 относно хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF)

Препоръчителната доза апиксабан е 5 mg, приемана перорално два пъти дневно.

#### *Намаляване на дозата*

Препоръчителната доза апиксабан е 2,5 mg, приемана перорално два пъти дневно при пациенти с NVAF и поне две от следните характеристики: възраст  $\geq 80$  години, телесно тегло  $\leq 60$  kg, или серумен креатинин  $\geq 1,5$  mg/dl (133 микромола/l).

Лечението трябва да е дългосрочно.

#### Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ и (VTEt)

Препоръчителната доза апиксабан за лечение на остра ДВТ и лечение на БЕ е 10 mg, приемани перорално два пъти дневно през първите 7 дни, последвани от 5 mg, приемани перорално два пъти дневно. Съгласно наличните медицински препоръки, кратката продължителност на лечението (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на транзиторни рискови фактори (напр. скорозна операция, травма, имобилизация).

Препоръчителната доза апиксабан за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ е 2,5 mg, приемани перорално два пъти дневно. Когато е показана профилактика на рецидивиращи ДВТ или БЕ, дневната доза от 2,5 mg два пъти дневно трябва да се започне след завършване на 6-месечен курс на лечение с апиксабан 5 mg два пъти дневно или с друг антикоагулант, както е показано на Таблица 1 по-долу (вж. също точка 5.1).

**Таблица 1: Препоръка за дозата (VTEt)**

	Схема на прилагане	Максимална дневна доза
Лечение на ДВТ или БЕ	10 mg два пъти дневно през първите 7 дни	20 mg
	последвани от 5 mg два пъти дневно	10 mg
Профилактика на рецидивиращи ДВТ и/или БЕ след завършване на 6-месечен курс на лечение за ДВТ или БЕ	2,5 mg два пъти дневно	5 mg

Продължителността на цялостното лечение трябва да бъде определена индивидуално след внимателна оценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4).

#### Пропусната доза

Ако бъде пропусната една доза, пациентът трябва незабавно да приеме Eliquis и след това да продължи приема два пъти дневно, както преди.

#### Преминаване

Преминаване на лечението от парентерални антикоагуланти към Eliquis (и обратно) може да се извърши при следващата планирана доза (вж. точка 4.5). Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно.

#### Преминаване от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Eliquis

Когато прехвърляте пациенти от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Eliquis, варфаринът или другото лечение с VKA трябва да се спре и Eliquis следва да се започне, когато международното нормализирано отношение (INR) е < 2.

#### Преминаване от Eliquis към лечение с VKA

Когато прехвърляте пациенти от Eliquis към лечение с VKA, приложението на Eliquis трябва да продължи поне 2 дни след започване на терапията с VKA. След 2 дни съвместно приложение на Eliquis с VKA терапия, INR трябва да се измери преди следващата планирана доза Eliquis. Съвместното приложение на Eliquis с VKA терапия трябва да продължи, докато INR е  $\geq 2$ .

#### Старческа възраст

VTEt – Не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.4 и 5.2).

NVAF - Не се налага корекция на дозата, освен ако са покрити критериите за намаляване на дозата (вж. *Намаляване на дозата* в началото на точка 4.2).

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане са приложими следните препоръки:

- за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и серумен креатинин  $\geq 1,5$  mg/dl (133 микромол/л) на възраст  $\geq 80$  години или с телесно тегло  $\leq 60$  kg, е необходимо намаляване на дозата, както е описано по-горе. Не се налага

корекция на дозата, ако липсват други критерии за намалението ѝ (възраст, телесно тегло) (вж. точка 5.2).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) са приложими следните препоръки (вж. точка 4.4 и 5.2):

- за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан;
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF пациентите трябва да получават по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно;

Липсва клиничен опит при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или при пациенти на диализа и по тази причина приемът на апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.4 и 5.2).

#### Чернодробно увреждане

Употребата на Eliquis е противопоказана при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва употребата му при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

Трябва да се използва внимателно при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A или B). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

При клиничните проучвания са били изключени от участие пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST) >2 пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин  $\geq$  1,5 пъти над горната граница на нормата. По тази причина Eliquis трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 4.4 и 5.2). Преди започване на Eliquis е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

#### Телесно тегло

VTEt – Не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.4 и 5.2).

NVAF – Не се налага корекция на дозата, освен ако са покрити критериите за намаляване на дозата (вж. *Намаляване на дозата* в началото на точка 4.2).

#### Пол

Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

#### Пациенти, подложени на катетърна аблация (NVAF)

Пациентите могат да продължат приема на апиксабан, докато са подложени на катетърна аблация (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.5).

#### Пациенти, подложени на кардиоверзио

Апиксабан може да бъде започнат или продължен при пациенти с NVAF, при които може да е необходимо кардиоверзио.

При пациентите, които преди това не са лекувани с антикоагуланти, трябва да се обмисли изключване на тромб в ляво предсърдие с приложението на подход с образно изследване (напр. трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) или компютърна томография (СТ)) преди кардиоверзио в съответствие с установените медицински ръководства.

При пациентите, които започват лечение с апиксабан, 5 mg трябва да се прилагат два пъти дневно за поне 2,5 дни (5 единични дози) преди кардиоверзио, за да се осигури адекватна антикоагулация (вж. точка 5.1). Дозировката трябва да бъде намалена до 2,5 mg апиксабан,

прилаган два пъти дневно за поне 2,5 дни (5 единични дози), ако пациентът отговаря на критериите за намаляване на дозата (вж. точките по-горе *Намаляване на дозата* и *Бъбречно увреждане*).

Ако е необходимо кардиоверзио, преди да могат да бъдат приложени 5 дози апиксабан, трябва да се приложи натоварваща доза от 10 mg, последвано от 5 mg два пъти дневно. Схемата на прилагане трябва да бъде намалена до натоварваща доза от 5 mg, последвано от 2,5 mg два пъти дневно, ако пациентът отговаря на критериите за намаляване на дозата (вж. точките по-горе *Намаляване на дозата* и *Бъбречно увреждане*). Приложението на натоварващата доза трябва да бъде извършено поне 2 часа преди кардиоверзио (вж. точка 5.1).

При всички пациенти, подложени на кардиоверзио, трябва да се потвърди, че преди кардиоверзио пациентът е приел апиксабан, както е предписано. При вземане на решение относно започването и продължителността на лечението, трябва да се вземат предвид установените препоръки за антикоагулантно лечение при пациенти, подложени на кардиоверзио.

#### Пациенти с NVAF и остър коронарен синдром (ACS) и/или перкутанна коронарна интервенция (PCI)

Има ограничен опит по отношение на лечението с апиксабан при препоръчителната доза при пациенти с NVAF, когато се използва в комбинация с антитромботични средства при пациенти с ACS и/или такива, които са подложени на PCI след постигане на хемостаза (вж. точка 4.4, 5.1).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eliquis при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни за профилактика на тромбоемболизъм са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Eliquis трябва да се поглъща с вода, със или без храна.

За пациентите, които не могат да преглъщат цели таблетки, таблетките Eliquis могат да се натрошат и разтворят във вода или 5% воден разтвор на глюкоза (G5W), или ябълков сок, или да се смесят с ябълково пюре и веднага да се приложат перорално (вж. точка 5.2). Друг начин е таблетките Eliquis да се натрошат и разтворят в 60 ml вода или G5W и веднага да се приложат чрез назогастрална сонда (вж. точка 5.2). Натрошените таблетки Eliquis са стабилни във вода, G5W, ябълков сок и ябълково пюре до 4 часа.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Клинично значимо активно кървене.
- Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 5.2).
- Лезия или състояние, които се оценяват като значим риск за масивно кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, наскоро извършена мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или подозирани езофагеални варици, артерио-венозни малформации, съдови аневризми или значими интраспинални или интрецеребрални съдови аномалии.

- Съпътстващо лечение с всяко друго противосъсирващо средство, например нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин т.н.), хепаринови деривати (фондапаринукс и т.н.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, дабигатран и т.н.), освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго (вж. точка 4.2), когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.4 и 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Риск от кръвоизлив

Както и при другите антикоагуланти, пациентите лекувани с апиксабан, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене. Препоръчва се внимателното му приложение при заболявания с повишен риск от кръвоизлив. Употребата на апиксабан трябва да бъде преустановена, ако настъпи тежка хеморагия (вж. точка 4.8 и 4.9).

Въпреки че лечението с апиксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на антифактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, където информацията за експозиция на апиксабан може да помогне за вземането на информирани клинични решения, например предозиране и спешна операция (вж. точка 5.1).

Налично е средство за неутрализиране на антифактор Ха активността на апиксабан.

##### Взаимодействие с други лекарствени продукти, имащи ефект върху хемостазата

Едновременното приложение с всеки друг антикоагулант е противопоказано поради увеличаване на риска от кървене (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на апиксабан с антитромботични средства увеличава риска от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание, ако пациентите се лекуват едновременно със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI), или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина.

Други инхибитори на тромбоцитната агрегация не се препоръчват едновременно с апиксабан след операция (вж. точка 4.5).

При пациенти с предсърдно мъждене и състояния, които налагат моно или двойна антитромбоцитна терапия, трябва да се направи внимателна оценка на потенциалните ползи спрямо потенциалните рискове, преди да се комбинира това лечение с Eliquis.

В клинично проучване при пациенти с предсърдно мъждене, едновременната употреба на ацетилсалицилова киселина е повишила риска от масивно кървене при апиксабан от 1,8% на година до 3,4% на година и е увеличило риска от кървене при варфарин от 2,7% на година до 4,6% на година. В това клинично проучване е имало ограничена употреба (2,1%) на едновременна двойна антитромбоцитна терапия (вж. точка 5.1).

В клинично проучване са включени пациенти с предсърдно мъждене с ACS и/или подложени на PCI и планиран период на лечение с P2Y12 инхибитор, със или без ASA, както и перорален антикоагулант (апиксабан или VKA) за 6 месеца. Съпътстващата употреба на ASA повишава риска от масивно по ISTH (Международно дружество по тромбоза и хемостаза, International

Society on Thrombosis and Haemostasis) или CRNM (клинично значимо не-масивно) кървене при пациенти, лекувани с апиксабан, от 16,4% на година до 33,1% на година (вж. точка 5.1).

В клинично проучване при високорискови пациенти след остър коронарен синдром без предсърдно мъждене, характеризиращ се с многобройни сърдечни и несърдечни съпътстващи заболявания, които са получавали ацетилсалицилова киселина или комбинация от ацетилсалицилова киселина и клопидогрел, е съобщено за значително увеличен риск от масивно кървене по ISTH при апиксабан (5,13% на година), сравнено с плацебо (2,04% на година).

#### Употреба на тромболитични средства за лечение на остър исхемичен инсулт

Има много ограничен опит с употребата на тромболитични средства за лечение на остър исхемичен инсулт при пациенти, на които е прилаган апиксабан (вж. точка 4.5).

#### Пациенти със сърдечно клапно протезиране

Безопасността и ефикасността на апиксабан не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране, със или без предсърдно мъждене. Поради тази причина употребата на апиксабан не се препоръчва при такива условия.

#### Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs), включително апиксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройнопозитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.

#### Операция и инвазивни процедури

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 48 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с умерен или висок риск от кървене. Това включва интервенции, за които възможността от клинично значимо кървене не може да бъде изключена или за които рискът от кървене би бил неприемлив.

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 24 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с нисък риск от кървене. Това включва интервенции, за които всяко кървене, което се появява се очаква да е минимално, неклинично като локация или лесно контролируемо.

Ако операцията или инвазивните процедури не могат да бъдат отложени, трябва да се подходи с нужното внимание, като се вземе предвид повишеният риск от кървене. Рискът от кървене трябва да бъде преценен спрямо спешността на интервенцията.

След инвазивната процедура или хирургична интервенция, лечението с апиксабан трябва да се възобнови веднага щом е възможно при условие, че клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза (за кардиоверзио вж. точка 4.2).

При пациентите, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене, лечението с апиксабан не е необходимо да се прекъсва (вж. точка 4.2, 4.3 и 4.5).

#### Временно спиране

Спирането на антикоагуланти, включително апиксабан, поради активно кървене, елективна хирургия или инвазивни процедури, поставя пациентите в повишен риск от тромбоза. Отклонения в терапията трябва да се избягват и, ако антикоагулацията с апиксабан трябва

временно да бъде спряна по каквато и да е причина, лечението трябва да бъде възобновено веднага щом е възможно.

#### Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, при които е необходимо извършване на тромболиза или белодробна емболектомия

Апиксабан не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или е възможно да бъдат подложени на тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на апиксабан не са установени при посочените клинични ситуации.

#### Пациенти с активно раково заболяване

Пациентите с активно раково заболяване може да имат висок риск от събития както на венозен тромбоемболизъм, така и на кървене. Когато апиксабан се обмисля за лечение на ДВТ или БЕ при пациенти с раково заболяване, трябва да се направи внимателна оценка на ползите спрямо рисковете (вж. също точка 4.3).

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Ограничени клинични данни сочат, че плазмените концентрации на апиксабан са повишени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min), което може да доведе до повишен риск от кървене. За профилактика на ДВТ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), при лечение на ДВТ, лечение на БЕ или профилактика на рецидивиращи ДВТ или БЕ (VTEt), е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) (вж. точка 4.2 и 5.2).

За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF, пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) и при пациенти със серумен креатинин  $\geq 1,5$  mg/dl (133 микромола/l) на възраст  $\geq 80$  години или с телесно тегло  $\leq 60$  kg, трябва да се прилага по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2);

При пациенти с креатининов клирънс  $< 15$  ml/min или пациенти, подложени на диализа, липсва клиничен опит, поради което приемът на апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.2 и 5.2).

#### Пациенти в старческа възраст

Напредналата възраст може да доведе до повишаване на риска от кръвоизливи (вж. точка 5.2). Също така, едновременното прилагане на апиксабан с ацетилсалицилова киселина при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с повишено внимание поради потенциално по-висок риск от кървене.

#### Телесно тегло

Ниското телесно тегло ( $< 60$  kg) може да е свързано с повишен риск от кървене (вж. точка 5.2).

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Апиксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Прилагането му не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Необходимо е прилагането му с повишено внимание при пациенти със леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A или B) (вж. точка 4.2 и 5.2).



Пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими ALT/AST >2 пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин  $\geq$  1,5 пъти над горната граница на нормата не са били включени в клинични проучвания. Поради тази причина, апиксабан трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 5.2). Преди започване на апиксабан е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

#### Взаимодействие с инхибитори както на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), така и на P-гликопротеин (P-gp)

Не се препоръчва употребата на апиксабан при пациенти на едновременно системно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, например азолови антимиотици (като кетоназол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеазни инхибитори (например ритонавир). Тези лекарствени продукти могат да повишат експозицията на апиксабан 2 пъти (вж. точка 4.5) или повече при наличие на допълнителни фактори, които увеличават експозицията на апиксабан (напр. тежко бъбречно увреждане).

#### Взаимодействие с индуктори на CYP3A4 и P-gp

Едновременната употреба на апиксабан с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може да доведе до около 50% понижение в експозицията на апиксабан. В клинично изпитване при пациенти с предсърдно мъждене са наблюдавани намалена ефикасност и по-висок риск от кървене при едновременно приложение на апиксабан със силни индуктори както на CYP3A4 така и на P-gp, сравнено със самостоятелна употреба на апиксабан.

При пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-gp важат следните препоръки (вж. точка 4.5):

- за профилактика на ДВТ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става, за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан;
- за лечение на ДВТ и лечение на БЕ не трябва да се използва апиксабан, тъй като ефикасността му може да бъде компрометирана.

#### Лабораторни показатели

Коагулационните показатели [например протромбиново време (PT), INR и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT)] се повлияват според очакванията от механизма на действие на апиксабан. При очакваната терапевтична доза промените, наблюдавани в тези коагулационни показатели, са малки и във висока степен вариабилни (вж. точка 5.1)

#### Информация за помощните вещества

Eliquis съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

### Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на апиксабан и кетоконазол (400 mg веднъж дневно) – мощен инхибитор както на CYP3A4, така и на P-gp, води до двукратно увеличение на средната AUC на апиксабан и 1,6 пъти по-висока средна  $C_{max}$  на апиксабан.

Не се препоръчва прилагането на апиксабан при пациенти, които получават едновременно системно лечение с мощни инхибитори едновременно на CYP3A4 и на P-gp като азолови антимикотици (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир) (вж. точка 4.4).

Очаква се активните вещества, които не се считат за силни инхибитори едновременно на CYP3A4 и P-gp (напр. амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин, верапамил), да увеличават в по-малка степен плазмената концентрация на апиксабан. Не се налага корекция на дозата на апиксабан, когато се прилага едновременно със средства, които не са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp. Например дилтиазем (360 mg веднъж дневно), смятан за умерен инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на P-gp, води до 1,4 пъти по-висока средна AUC и 1,3 пъти по-висока  $C_{max}$  на апиксабан. Напроксен (500 mg еднократна доза) – инхибитор на P-gp, но не на CYP3A4, води до 1,5 пъти по-висока средна AUC и 1,6 пъти по-висока  $C_{max}$  на апиксабан. Кларитромицин (500 mg, два пъти дневно), инхибитор на P-gp и мощен инхибитор на CYP3A4, води до съответно 1,6 пъти и 1,3 пъти по-високи средни AUC и  $C_{max}$  на апиксабан.

### Индуктори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на апиксабан и мощния индуктор на CYP3A4 и P-gp рифампицин води до около 54% понижаване на средната AUC и 42% понижаване на средната  $C_{max}$  на апиксабан. Едновременната употреба на апиксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (например фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на апиксабан. Не е необходимо да се прави корекция на дозата на апиксабан при едновременно лечение с такива лекарствени продукти, но все пак при пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-gp, е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Апиксабан не се препоръчва за лечение на ДВТ и БЕ при пациенти, на които се провежда съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-gp, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана (вж. точка 4.4).

### Антикоагуланти, инхибитори на тромбоцитната агрегация, SSRI/SNRI и HCPBC

Поради повишения риск от кървене, едновременното лечение с всеки друг антикоагулант е противопоказано, освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго, когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

При комбинирано приложение на еноксапарин (40 mg еднократна доза) и апиксабан (5 mg еднократна доза) е забелязан адитивен ефект върху антифактор Ха активността.

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно прилагане на апиксабан и ацетилсалицилова киселина 325 mg веднъж дневно.

При едновременно прилагане на апиксабан с клопидрогел (75 mg веднъж дневно) или с комбинацията от клопидрогел 75 mg и ацетилсалицилова киселина 162 mg веднъж дневно, или

с прасугрел (60 mg, последвани от 10 mg веднъж дневно) при изпитвания във фаза I, не е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене или допълнително инхибиране на тромбоцитната агрегация, в сравнение с прилагането на антитромбоцитни средства без апиксабан. Увеличенията в коагулационните тестове (PT, INR и aPTT) са консистентни с ефектите при самостоятелно приложение на апиксабан.

Приложението на напроксен (500 mg) – инхибитор на P-гр, води до 1,5 пъти и 1,6 пъти по-високи средни стойности, съответно на AUC и  $C_{max}$  на апиксабан. При апиксабан се наблюдава съответно повишение на стойностите при коагулационните тестове. Не са наблюдавани промени по отношение на ефекта на напроксен върху индуцираната от арахидоновата киселина тромбоцитна агрегация и не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене при едновременно приложение на апиксабан и напроксен.

Въпреки тези находки, е възможно при някои индивиди да се наблюдава по-ясно изразен фармакодинамичен отговор, когато антитромбоцитни средства се прилагат едновременно с апиксабан. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на апиксабан със SSRI/SNRI, НСПВС, ASA и/или P2Y12 инхибитори, тъй като тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

Има ограничен опит при едновременното приложение с други инхибитори на тромбоцитната агрегация (като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, дипиридабол, декстран или сулфинпиразон) или тромболитични средства. Тъй като тези средства повишават риска от кървене, едновременното приложение на тези лекарствени продукти с апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.4).

#### Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на апиксабан и атенолол или фамотидин. Едновременното приложение на апиксабан 10 mg с атенолол 100 mg не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на апиксабан. При едновременното приложение на двата лекарствени продукта, средните стойности на AUC и  $C_{max}$  на апиксабан са 15% и 18% по-ниски, отколкото при самостоятелното им приложение. Прилагането на апиксабан 10 mg с фамотидин 40 mg не показва ефект върху AUC или  $C_{max}$  на апиксабан.

#### Ефект на апиксабан върху други лекарствени продукти

Проучвания *in vitro* с апиксабан не показват инхибиращ ефект върху активността на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 ( $IC_{50} >45 \mu M$ ) и показват слаб инхибиращ ефект върху активността на CYP2C19 ( $IC_{50} >20 \mu M$ ) при концентрации, които са значимо по-големи от пиковите плазмени концентрации, наблюдавани при пациенти. Апиксабан не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 при концентрации до 20  $\mu M$ . По тази причина не се очаква апиксабан да промени метаболитния клирънс на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които се метаболизират чрез тези ензими. Апиксабан не е значим инхибитор на P-гр.

При изпитвания със здрави доброволци, както е описано по-долу, апиксабан не повлиява значително фармакокинетиката на дигоксин, напроксен или атенолол.

#### *Дигоксин*

Едновременното приложение на апиксабан (20 mg веднъж дневно) и дигоксин (0,25 mg веднъж дневно) – субстрат на P-гр, не повлиява AUC или  $C_{max}$  на дигоксин. Ето защо апиксабан не инхибира P-гр медирания транспорт на субстрата.

#### *Напроксен*

Едновременното приложение на еднократни дози апиксабан (10 mg) и напроксен (500 mg) – често използвано НСПВС, не показва никакъв ефект върху AUC или  $C_{max}$  на напроксен.

### *Атенолол*

Едновременното приложение на еднократна доза апиксабан (10 mg) и атенолол (100 mg) – често използван бета-блоккер, не повлиява фармакокинетиката на атенолол.

### Активен въглен

Приложението на активен въглен намалява експозицията на апиксабан (вж. точка 4.9).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни за употребата на апиксабан при бременни жени. Проучванията с животни не показват директни или индиректни вредни ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на апиксабан по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали апиксабан или негови метаболити се екскретират в кърмата при човек. Наличните данни при животни показват екскреция на апиксабан в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

Необходимо е да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/да не се започва лечение с апиксабан, като се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за майката.

### Фертилитет

Изпитванията при животни с приложение на апиксабан, не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Eliquis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на апиксабан е изследвана в условията на 4 клинични проучвания фаза III, в които са включени над 15 000 пациенти: над 11 000 пациенти в проучванията за NVAF и над 4 000 пациенти в проучванията за лечение на VTE (VTEt), със средна обща експозиция съответно 1,7 години и 221 дни (вж. точка 5.1).

Чести нежелани реакции са кръвоизлив, контузия, епистаксис и хематом (вж. Таблица 2 относно профила и честотите на нежеланите реакции по показание).

В проучванията за NVAF общата честота на нежеланите реакции, свързани с кръвене при прием на апиксабан е 24,3% в проучването на апиксабан спрямо варфарин и 9,6% в проучването на апиксабан спрямо аспирин. В проучването на апиксабан спрямо варфарин честотата на масивните гастроинтестинални кръвоизливи по ISTH (включващи кръвене от горния гастроинтестинален тракт, кръвене от долния гастроинтестинален тракт и ректално кръвене) при апиксабан е 0,76% на година. Честотата на масивно вътречено кръвене по ISTH при апиксабан е 0,18% на година.

В проучванията за VTEt общата честота на свързаните с кръвене нежелани реакции при прием на апиксабан е 15,6% в проучването на апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин и 13,3% в проучването на апиксабан спрямо плацебо (вж. точка 5.1).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 показва нежеланите реакции подредени по системно-органен клас и по честота, като се използва следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) съответно за NVAF и VTEt.

**Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции**

Системо-органен клас	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
Анемия	Чести	Чести
Тромбоцитопения	Нечести	Чести
<i>Нарушения на имунната система</i>		
Свърхчувствителност, алергичен едем и анафилаксия	Нечести	Нечести
Сърбеж	Нечести	Нечести*
Ангиоедем	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>		
Мозъчен кръвоизлив <sup>†</sup>	Нечести	Редки
<i>Нарушения на очите</i>		
Кръвоизлив в окото (включително конюнктивален кръвоизлив)	Чести	Нечести
<i>Съдови нарушения</i>		
Кръвоизлив, хематом	Чести	Чести
Хипотония (включително процедурна хипотония)	Чести	Нечести
Интраабдоминален кръвоизлив	Нечести	С неизвестна честота
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		
Епистаксис	Чести	Чести
Хемоптиза	Нечести	Нечести
Кръвоизлив в дихателните пътища	Редки	Редки
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>		
Гадене	Чести	Чести
Гастроинтестинален кръвоизлив	Чести	Чести
Хемороидален кръвоизлив	Нечести	Нечести
Кръвоизлив в устата	Нечести	Чести
Хематокезия	Нечести	Нечести
Ректален кръвоизлив, гингивално кървене	Чести	Чести
Ретроперитонеален кръвоизлив	Редки	С неизвестна честота

Системо-органен клас	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTet)
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>		
Отклонения в чернодробните функционални показатели, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта	Нечести	Нечести
Повишена гама глутамил трансфераза	Чести	Чести
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		
Кожен обрив	Нечести	Чести
Алопеция	Нечести	Нечести
Еритема мултиформе	Много редки	С неизвестна честота
Кожен васкулит	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>		
Мускулен кръвоизлив	Редки	Нечести
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		
Хематурия	Чести	Чести
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>		
Абнормен вагинален кръвоизлив, урогенитален кръвоизлив	Нечести	Чести
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		
Кървене на мястото на приложение	Нечести	Нечести
<i>Изследвания</i>		
Положителен резултат за окултна кръв	Нечести	Нечести
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>		
Контузия	Чести	Чести
Постпроцедурни кръвоизливи (включително постпроцедурен хематом, кръвоизлив от рана, хематом на мястото на пунктиране на кръвоносен съд и кръвоизлив на мястото на катетъра), ранев секрет, кръвоизлив на мястото на инцизия (включително хематом на мястото на инцизия), кръвоизлив при операция	Нечести	Нечести
Травматичен кръвоизлив	Нечести	Нечести

\* Не са наблюдавани случаи на генерализиран сърбеж в рамките на CV185057 (дългосрочна профилактика на ВТЕ)

† Терминът „мозъчен кръвоизлив“ обхваща всички интракраниални или интраспинални кръвоизливи (т.е. хеморагичен инсулт или кръвоизлив в путамена, церебрален, интравентрикуларен или субдурален кръвоизлив).

Употребата на аписабан може да бъде свързана с повишен риск от окултно или явно кървене от тъкан или орган, което може да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта варират в зависимост от мястото и степента или продължителността на кървене (вж. точка 4.4 и 5.1).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Предозирането на апиксабан може да доведе до повишен риск от кървене. В случай на хеморагични усложнения, лечението трябва да бъде прекратено и източникът на кървене да се установи. Трябва да се обмисли възможността за прилагане на подходящо лечение, например хирургична хемостаза, трансфузия на прясно замразена плазма или прилагането на неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха.

При контролирани клинични проучвания, перорално приложеният апиксабан при здрави доброволци в дози до 50 mg дневно в продължение на 3 до 7 дни (25 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни или 50 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни) не води до клинично значими нежелани реакции.

При здрави индивиди приложението на активен въглен 2 и 6 часа след поглъщане на доза от 20 mg апиксабан намалява средната AUC на апиксабан съответно с 50% и 27% и няма ефект върху  $C_{max}$ . Когато апиксабан е приложен самостоятелно, средният полуживот на апиксабан намалява от 13,4 часа съответно на 5,3 часа и 4,9 часа при приложение на активен въглен 2 и 6 часа след апиксабан. Ето защо приложението на активен въглен може да е от полза за овладяване на предозиране или случайно поглъщане на апиксабан.

В случаите, когато е необходимо неутрализиране на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неовладяно кървене, е налично неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха (вж. точка 4.4). Може да се обсъди също прилагане на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Обратимостта на фармакодинамичните ефекти на апиксабан, показана чрез промени в теста за образуване на тромбин, е видна в края на инфузията и достига изходни стойности до 4 часа след началото на 30-минутна инфузия с 4-факторен PCC при здрави индивиди. Липсва обаче клиничен опит с употребата на продукти с 4-факторен PCC за спиране на кървенето при индивиди, приели апиксабан. Понастоящем липсва опит от употребата на рекомбинантен фактор VIIa при индивиди, лекувани с апиксабан. Рекомбинантен фактор VIIa може да се приложи повторно и дозата да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето.

В случаи на масивно кървене, в зависимост от конкретните възможности, трябва да се има предвид консултация със специалист по коагулационни нарушения.

Хемодиализата намалява AUC на апиксабан с 14% при лица с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) при перорално приложение на единична доза апиксабан 5 mg. По тази причина е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективно средство за овладяване на предозиране с апиксабан.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF02

## Механизъм на действие

Апиксабан е мощен перорален, обратим, директен и високо селективен инхибитор на активното място на фактор Ха. Той не се нуждае от антитромбин III за антитромботична активност. Апиксабан инхибира свободния и тромб-свързан фактор Ха и протромбиназната активност. Апиксабан няма директен ефект върху тромбоцитната агрегация, но индиректно инхибира тромбоцитната агрегация, индуцирана от тромбин. Като инхибира фактор Ха, апиксабан предотвратява формирането на тромбин и образуването на тромби. Предклинични проучвания на апиксабан при животински модели показват антитромботична ефикасност при профилактиката на артериална и венозна тромбоза при дози, които запазват хемостазата.

## Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на апиксабан са отражение на механизма на действие (инхибиране на фактор Ха). В резултат на инхибирането на фактор Ха, апиксабан удължава коагулационните тестове като протромбиново време (РТ), INR (международно нормализирано съотношение) и активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT). Промените, наблюдавани при тези коагулационни тестове при очакваната терапевтична доза, са малки и до голяма степен варират. Не се препоръчва използването им за оценка на фармакодинамичните ефекти на апиксабан. В теста за образуване на тромбин, апиксабан намалява ендогенния тромбинов потенциал – мярка за образуването на тромбин в човешка плазма.

Апиксабан показва също и антифактор Ха активност, както се вижда от понижението на фактор Ха ензимната активност с много от готовите антифактор Ха китове на пазара, като обаче резултатите се различават при отделните китове. Данни от клинични проучвания са налични само за хромогенния тест Rotachrom® Хепарин. Антифактор Ха активността показва тясна директна линейна връзка с плазмените концентрации на апиксабан, като достига максимални стойности по време на пиковите плазмени концентрации на апиксабан. Зависимостта между плазмените концентрации на апиксабан и антифактор Ха активността е приблизително линейна при широк дозов диапазон на апиксабан.

В Таблица 3 по-долу е показана предвидената експозиция и антифактор Ха активност в стационарно състояние за всяко от показанията. При пациенти, приемащи апиксабан за профилактика на ВТЕ след протезиране на тазобедрена или на коленна става, резултатите показват флукуация между пиковите и най-ниските нива по-малка от 1,6 пъти. При пациенти с неклапно предсърдно мъждене, приемащи апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм, резултатите показват флукуация между пиковите и най-ниските нива по-малка от 1,7 пъти. При пациенти, приемащи апиксабан за лечение на ДВТ и БЕ или профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ, резултатите показват по-малка от 2,2-кратна флукуация между най-високите и най-ниските нива.

**Таблица 3: Предвидена експозиция и антифактор Ха активност на апиксабан в стационарно състояние**

	Апикс. C <sub>max</sub> (ng/ml)	Апикс. C <sub>min</sub> (ng/ml)	Макс. антифактор Ха активност на апикс. (IU/ml)	Мин. антифактор Ха активност на апикс. (IU/ml)
	Медиана [5-и, 95-и перцентил]			
<i>Профилактика на инсулт и системен емболизъм: NVAF</i>				
2,5 mg два пъти дневно*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg два пъти дневно	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)</i>				



	Апикс. C <sub>max</sub> (ng/ml)	Апикс. C <sub>min</sub> (ng/ml)	Макс. антифактор Ха активност на апикс. (IU/ml)	Мин. антифактор Ха активност на апикс. (IU/ml)
	Медиана [5-и, 95-и перцентил]			
2,5 mg два пъти дневно*	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg два пъти дневно	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg два пъти дневно	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Популация с коригирана доза въз основа на 2 от 3 критерия за намаляване на дозата в проучването ARISTOTLE.

Макар че при лечение с апиксабан няма необходимост от рутинно следене на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на антифактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, когато информацията относно експозицията на апиксабан може да помогне за взимането на информирани клинични решения, например при предозиране и спешна хирургична интервенция.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF)

Общо 23 799 пациенти са рандомизирани в клиничната програма (ARISTOTLE: апиксабан спрямо варфарин, AVERROES: апиксабан спрямо ацетилсалицилова киселина), включваща 11 927 рандомизирани на апиксабан. Дизайнът на програмата цели да се демонстрира ефикасността и безопасността на апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) и един или повече допълнителни рискови фактора, като:

- предходен инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА)
- възраст  $\geq 75$  години
- хипертония
- захарен диабет
- симптоматична сърдечна недостатъчност (Клас по NYHA  $\geq$  II)

##### Проучване ARISTOTLE

В проучването ARISTOTLE общо 18 201 пациенти са рандомизирани на двойно-сляпа терапия с апиксабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти [4,7%], вж. точка 4.2) или варфарин (целеви INR обхват 2,0-3,0), и пациентите са експонирани на изпитваното активно вещество за период от средно 20 месеца.

Средната възраст е 69,1 години, средният CHADS<sub>2</sub> скор е 2,1 и 18,9% от пациентите имат предходен инсулт или ТИА.

В проучването апиксабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за превенция на инсулт (хеморагичен или исхемичен) и системен емболизъм (вж. Таблица 4), сравнено с варфарин.

**Таблица 4: Резултати по отношение на ефикасността при пациенти с предсърдно мъждене в проучването ARISTOTLE**

	Апиксабан N=9 120 n (%/год.)	Варфарин N=9 081 n (%/год.)	Коефициент на риск (95% ДИ)	р-стой- ност
Инсулт или системен емболизъм	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Инсулт				
Ишемичен 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)	
Системен емболизъм	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

За пациентите, рандомизирани на варфарин, медианата на процент от време в терапевтичен диапазон (TTR) (INR 2,0-3,0) е 66%.

Апиксабан показва намаляване на инсулта и системния емболизъм, сравнено с варфарин, при различните нива на TTR в отделните изследователски центрове; в най-високия квантил на TTR според изследователския център, коефициентът на риск на апиксабан спрямо варфарин е 0,73 (95% ДИ, 0,38; 1,40).

Ключовите вторични крайни точки за масивнокръвене и смърт по всякаква причина са тествани в предварително определена стратегия за йерархичното тестване, за да се контролира общата тип I грешка в проучването. Статистически значимо превъзходство също е постигнато в ключовите вторични крайни точки както за масивнокръвене, така и за смърт по всякаква причина (вж. Таблица 5). С подобряване на проследяването на INR намаляват наблюдаваните ползи от апиксабан, сравнен с варфарин, по отношение на показателя смърт по всякаква причина.

**Таблица 5: Вторични крайни точки при пациенти с предсърдно мъждене в проучването ARISTOTLE**

	Апиксабан N = 9 088 n (%/година)	Варфарин N = 9 052 n (%/година)	Коефициент на риск (95% ДИ)	р-стой- ност
Резултати по отношение на кръвене				
Масивно*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Фатално	10 (0,06)	37 (0,24)		
Вътрече- репно	52 (0,33)	122 (0,80)		
Масивно + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Всякакво	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Други крайни точки				
Обща смъртност	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)	

\* Масивно кръвене, определено съгласно критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостоза (ISTH).

† Clinically Relevant Non-Major – Клинично-значимо не-масивно кръвене

Общата честота на прекратяване поради нежелани реакции е 1,8% за апиксабан и 2,6% за варфарин в проучването ARISTOTLE.

Резултатите по отношение на ефикасността за предварително определените подгрупи, включващи CHADS<sub>2</sub> скор, възраст, телесно тегло, пол, статус на бъбречната функция,

предходен инсулт или ТИА и диабет, съответстват на първичните резултати за ефикасност на общата популация, проучена в изпитването.

Честотата на масивно гастроинтестинално кървене по ISTH (включително кървене от горния гастроинтестинален тракт, долния гастроинтестинален тракт и ректално кървене) е 0,76% на година с аписабан и 0,86% на година с варфарин.

Резултатите по отношение масивно кървене за предварително определените подгрупи, включващи CHADS<sub>2</sub> скор, възраст, телесно тегло, пол, статус на бъбречната функция, предходен инсулт или ТИА и диабет, съответстват на резултати за общата популация, проучена в изпитването.

#### Проучване AVERROES

В проучването AVERROES общо 5 598 пациенти, сметени от изследователите за неподходящи за VKA, са рандомизирани на лечение с аписабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти [6,4%], вж. точка 4.2) или ацетилсалицилова киселина. Ацетилсалицилова киселина е давана като еднократна дневна доза от 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), или 324 mg (6,6%) по преценка на изследователя. Пациентите са експонирани на изпитваното активно вещество за период от средно 14 месеца. Средната възраст е 69,9 години, средният CHADS<sub>2</sub> скор е 2,0 и 13,6% от пациентите имат предходен инсулт или ТИА.

Честите причини за липса на показания за VKA терапията в проучването AVERROES включват невъзможност/малка вероятност да се постигнат стойности на INR в рамките на изисканите интервали (42,6%), пациентът отказва лечение с VKA (37,4%), CHADS<sub>2</sub> скор= 1 и лекарят не е препоръчал лечение с VKA (21,3%), не може да се разчита, че пациентът ще се придържа към указанията за лекарствения продукт VKA (15,0%), и трудност/очаквана трудност при свързване с пациента в случай на спешна промяна в дозата (11,7%).

AVERROES е прекратено по-рано въз основа на препоръка от независимия Комитет за проследяване на данните, поради ясно доказателство за намаляване на инсулта и системния емболизъм с приемлив профил на безопасност.

Общият резултат за прекратяване поради нежелани реакции е 1,5% за аписабан и 1,3% за ацетилсалицилова киселина в проучването AVERROES.

В проучването аписабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за превенция на инсулт (хеморагичен, исхемичен или с неопределен произход) или системен емболизъм (вж. Таблица 6), сравнено с ацетилсалицилова киселина.

**Таблица 6: Ключови резултати по отношение на ефикасността при пациенти с предсърдно мъждене в проучването AVERROES**

	Аписабан N = 2 807 n (%/год.)	Ацетилсалицилова киселина N = 2 791 n (%/год.)	Коефициент на риск (95% ДИ)	р-стой- ност
Инсулт или системен емболизъм *	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Инсулт				
Исхемичен или неопределен	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)	
Системен емболизъм	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Инсулт, системен емболизъм, МИ, или	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003

	<b>Апиксабан N = 2 807 n (%/год.)</b>	<b>Ацетилсалицилова киселина N = 2 791 n (%/год.)</b>	<b>Коефициент на риск (95% ДИ)</b>	<b>р- стой- ност</b>
съдова смърт*†				
Миокарден инфаркт	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Съдова смърт	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Обща смъртност	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\* оценено чрез стратегия за последователно тестване, разработена да контролира общата тип I грешка в проучването

† вторична крайна точка

Няма статистически значима разлика в честотата на масивно кървене между апиксабан и ацетилсалицилова киселина (вж. Таблица 7).

**Таблица 7: Събития на кървене при пациенти с предсърдно мъждене в проучването AVERROES**

	<b>Апиксабан N = 2 798 n (%/година)</b>	<b>Ацетилсалици лова киселина N = 2 780 n (%/година)</b>	<b>Коефициент на риск (95% ДИ)</b>	<b>р-стой- ност</b>
Масивно*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Фатално, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Вътречерпно, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Масивно + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Всякакво	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\* Масивно кървене, определено съгласно критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (ISTH).

† Clinically Relevant Non-Major – Клинично-значимо не-масивно кървене

#### Пациенти с NVAF с ACS и/или подложени на PCI

В AUGUSTUS, открито, рандомизирано, контролирано проучване с 2 по 2 факторен дизайн, са включени 4 614 пациенти с NVAF, които са с ACS (43%) и/или са подложени на PCI (56%). Всички пациенти получават основно лечение с P2Y12 инхибитор (клопидогрел: 90,3%), предписан съгласно стандартните грижи.

Пациентите са рандомизирани до 14 дни след ACS и/или PCI да получават апиксабан 5 mg два пъти дневно (2,5 mg два пъти дневно, ако са изпълнени два или повече от критериите за намаляване на дозата; 4,2% получават по-ниска доза) или VKA, както и ASA (81 mg веднъж дневно) или плацебо. Средната възраст е 69,9 години, 94% от рандомизираните пациенти имат CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор >2 и 47% имат HAS-BLED скор >3. За пациентите, рандомизирани на VKA, процентът от време в терапевтичен интервал (TTR) (INR 2-3) е 56%, като 32% от времето е под TTR, а 12% – над TTR.

Първичната цел на AUGUSTUS е да оцени безопасността, като първичната крайна точка е масивно по ISTH или CRNM кървене. При сравнението на апиксабан спрямо VKA, първичната крайна точка за безопасност масивно по ISTH или CRNM кървене на месец 6 се наблюдава съответно при 241 (10,5%) и 332 (14,7%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA (HR=0,69, 95% CI: 0,58, 0,82; 2-странна p< 0,0001 за не по-малка ефикасност и p<0,0001 за превъзходство). За VKA, допълнителните анализи с използване на подгрупи по TTR показват,

че най-високата честота на кървене се свързва с най-ниския квартил на TTR. Честотата на кървене е сходна между апиксабан и най-високия квартил на TTR.

При сравнението на ASA спрямо плацебо, първичната крайна точка за безопасност масивно по ISTH или CRNM кървене на месец 6 се наблюдава съответно при 367 (16,1%) и 204 (9,0%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; двустранна  $p < 0,0001$ ).

По-конкретно при пациентите, лекувани с апиксабан, масивно или CRNM кървене се наблюдава съответно при 157 (13,7%) и 84 (7,4%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо. При пациентите, лекувани с VKA, масивно или CRNM кървене се наблюдава съответно при 208 (18,5%) и 122 (10,8%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо.

Други ефекти на лечението са оценени като вторична цел на проучването със съставни крайни точки.

При сравнението на апиксабан спрямо VKA, комбинираната крайна точка от смърт или рехоспитализация се наблюдава съответно при 541 (23,5%) и 632 (27,4%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA. Комбинираната крайна точка от смърт или исхемично събитие (инсулт, инфаркт на миокарда, тромбоза на стент или спешна реваскуларизация) се наблюдава съответно при 170 (7,4%) и 182 (7,9%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA. При сравнението на ASA спрямо плацебо, комбинираната крайна точка от смърт или рехоспитализация се наблюдава съответно при 604 (26,2%) и 569 (24,7%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо. Комбинираната крайна точка от смърт или исхемично събитие (инсулт, инфаркт на миокарда, тромбоза на стент или спешна реваскуларизация) се наблюдава съответно при 163 (7,1%) и 189 (8,2%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо.

#### Пациенти, подложени на кардиоверзио

EMANATE, открито, многоцентрово проучване, включва 1 500 пациенти, които не са приемали перорални антикоагуланти, или са започнали лечение преди по-малко от 48 часа и са планирани за кардиоверзио за NVAF. Пациентите са рандомизирани 1:1 на апиксабан или хепарин и/или VKA за профилактика на сърдечносъдови събития. Електрическо и/или фармакологично кардиоверзио е проведено след поне 5 дози от 5 mg два пъти дневно апиксабан (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти (вж. точка 4.2)) или поне 2 часа след натоварваща доза от 10 mg (или 5 mg натоварваща доза при избрани пациенти (вж. точка 4.2)), ако е необходимо по-ранно кардиоверзио. В групата на апиксабан, 342 пациенти получават натоварваща доза (331 получават доза от 10 mg и 11 пациенти получават доза от 5 mg).

В групата на апиксабан ( $n = 753$ ) не настъпват инсулти (0%), а в групата на хепарин и/или VKA ( $n = 747$ ; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64) настъпват 6 (0,80%) инсулта. Смърт по всякаква причина се наблюдава при 2 пациенти (0,27%) в групата на апиксабан и 1 пациент (0,13%) в групата на хепарин и/или VKA. Не са докладвани събития на системна емболия.

Събития на масивно кървене и CRNM се наблюдават съответно при 3 (0,41%) и 11 (1,50%) пациенти в групата на апиксабан в сравнение с 6 (0,83%) и 13 (1,80%) пациенти в групата на хепарин и/или VKA.

Това експлораторно проучване показва сравнима ефикасност и безопасност между терапевтичните групи на апиксабан и хепарин и/или VKA в условията на кардиоверзио.

#### Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)

Дизайнът на клиничната програма (AMPLIFY: апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин, AMPLIFY-EXT: апиксабан спрямо плацебо) има за цел да докаже ефикасността и безопасността на апиксабан за лечение на ДВТ и/или БЕ (AMPLIFY) и на продължението на терапията за профилактика на рецидивиращи ДВТ и/или БЕ след завършване на 6 до 12-месечен курс на антикоагулантно лечение за ДВТ и/или БЕ (AMPLIFY-EXT). И двете проучвания са рандомизирани, паралелногрупови, двойнослепи, мултинационални изпитвания при пациенти със симптоматична проксимална ДВТ или симптоматичен БЕ. Всички критерии

за оценка на безопасността и ефикасността са били преценявани от независима заслепена комисия.

#### Проучване AMPLIFY

В проучването AMPLIFY са рандомизирани общо 5 395 пациенти за лечение с аписабан 10 mg два пъти дневно перорално в продължение на 7 дни, последвано от аписабан 5 mg два пъти дневно перорално в продължение на 6 месеца, или еноксапарин 1 mg/kg два пъти дневно подкожно за минимум 5 дни (до INR ≥ 2) и варфарин (таргетен интервал на INR стойности от 2,0-3,0) перорално в продължение на 6 месеца.

Средната възраст е 56,9 години и 89,8% от рандомизираните пациенти са имали непровокирани събития на ВТЕ. При рандомизираните на варфарин пациенти, средната процентна стойност на времето в терапевтичния интервал (INR 2,0-3,0) е била 60,9. Аписабан показва намаляване на рецидивите на симптоматичен ВТЕ или свързаната с ВТЕ смъртност при различни нива на TTR в отделните изследователски центрове; в най-високия квантил на TTR според изследователския център, относителният риск при аписабан спрямо еноксапарин/варфарин е бил 0,79 (95% ДИ, 0,39; 1,61).

При това проучване е установено, че аписабан има е по-малка ефикасност от еноксапарин/варфарин в комбинираната първична крайна точка за случаите, преценени като рецидивиращ симптоматичен ВТЕ (нефатална ДВТ или нефатален БЕ) или ВТЕ-свързана смъртност (вж. Таблица 8).

**Таблица 8: Резултати за ефикасност в проучването AMPLIFY**

	<b>Аписабан N=2 609 n (%)</b>	<b>Еноксапарин/ Варфарин N=2 635 n (%)</b>	<b>Относителен риск (95% ДИ)</b>
ВТЕ или свързана с ВТЕ смъртност	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
ДВТ	20 (0,7)	33 (1,2)	
БЕ	27 (1,0)	23 (0,9)	
свързана с ВТЕ смъртност	12 (0,4)	15 (0,6)	
ВТЕ или обща смъртност	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ВТЕ или обща съдова смъртност	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ВТЕ, свързана с ВТЕ смъртност или масивен кръвоизлив	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\* Не по-малка ефикасност в сравнение с еноксапарин/варфарин (p-стойност < 0,0001)

Ефикасността на аписабан при начално лечение на ВТЕ е била сходна при пациентите, лекувани за БЕ [относителен риск 0,9; 95% ДИ (0,5; 1,6)] или за ДВТ [относителен риск 0,8; 95% ДИ (0,5; 1,3)]. Ефикасността при различните подгрупи, включващи възраст, пол, индекс на телесната маса (BMI), бъбречна функция, индекс за разпространение на БЕ, местоположение на тромба при ДВТ и предшестваща употреба на интравенозен хепарин, по правило е била сходна.

Първичната крайна точка за безопасност е била масивен кръвоизлив. В проучването аписабан статистически превъзхожда еноксапарин/варфарин по отношение на първичната крайна точка за безопасност [относителен риск 0,31, 95% доверителен интервал (0,17; 0,55), P-стойност <0,0001] (вж. Таблица 9).

**Таблица 9: Резултати за кръвоизлив в проучването AMPLIFY**

	<b>Апиксабан N=2 676 n (%)</b>	<b>Еноксапарин/ Варфарин N=2 689 n (%)</b>	<b>Относителен риск (95% ДИ)</b>
Масивен	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Масивен + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Малък	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Всякакъв	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Случаите, преценени като масивен кръвоизлив и CRNM кръвоизлив във всяка анатомична зона са били по правило по-малко в групата на апиксабан в сравнение с групата на еноксапарин/варфарин. Случаите, преценени като масивен кръвоизлив по ISTH от гастроинтестиналния тракт, са настъпили при 6 (0,2%) лекувани с апиксабан пациенти и при 17 (0,6%) лекувани с еноксапарин/варфарин пациенти.

#### Проучване AMPLIFY-EXT

В проучването AMPLIFY-EXT са рандомизирани общо 2 482 пациенти на лечение с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно перорално, апиксабан 5 mg два пъти дневно перорално или с плацебо в продължение на 12 месеца след завършване на 6 до 12-месечен начален курс на антикоагулантно лечение. От тях, 836 пациенти (33,7%) са участвали в проучването AMPLIFY преди да бъдат включени в проучването AMPLIFY-EXT.

Средната възраст е била 56,7 години и 91,7% от рандомизираните пациенти са имали непровокирани събития на ВТЕ.

В това проучване и двете дози апиксабан превъзхождат статистически плацебо по отношение на първичната крайна точка симптоматичен рецидивиращ ВТЕ (нефатална ДВТ или нефатален БЕ) или обща смъртност (вж. Таблица 10).

**Таблица 10: Резултати за ефикасност в проучването AMPLIFY-EXT**

	<b>Апиксабан 2,5 mg (N=840)</b>	<b>Апиксабан 5,0 mg (N=813)</b>	<b>Плацебо (N=829)</b>	<b>Относителен риск (95% ДИ)</b>	
				<b>Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо</b>	<b>Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо</b>
	n (%)				
Рецидивира- щ ВТЕ или обща смъртност	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
ДВТ*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
БЕ*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Обща смъртност	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо	Относителен риск (95% ДИ)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо	Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо
Рецидивира- щ ВТЕ или свързана с ВТЕ смъртност	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Рецидивира- щ ВТЕ или сърдечно- съдова смъртност	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Нефатална ДВТ <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Нефатален БЕ <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
ВТЕ- свързана смъртност	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

‡ р-стойност < 0,0001

\* При пациенти с повече от едно събитие, допринасящо за съставната крайна точка, се съобщава само първото събитие (напр., ако участникът развие първо ДВТ, а после получи БЕ, се съобщава само за ДВТ)

† Отделните участници може да имат повече от едно събитие и да са представени в двете класификации

Ефикасността на апиксабан за профилактика на рецидивиращи ВТЕ се поддържа при всички подгрупи, включително по възраст, пол, индекс на телесна маса и бъбречна функция.

Първичната крайна точка за безопасност е масивен кръвоизлив по време на лечение. В това проучване честотата на масивните кръвоизливи и за двете дози на апиксабан не е показала статистически различия в сравнение с плацебото. Не е имало статистически значими разлики по отношение на честотата на масивните + CRNM, малките кръвоизливи и всякакви кръвоизливи между групите на лечение с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно и тези с плацебо (вж. Таблица 11).

**Таблица 11: Резултати за кръвоизлив в проучването AMPLIFY-EXT**

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо	Относителен риск (95% ДИ)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо	Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо
	n (%)				
Масивен	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Масивен + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Малък	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)



	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо	Относителен риск (95% ДИ)	
Всякакъв	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Случаите, преценени като масивен по ISTH гастроинтестинален кръвоизлив, са настъпили при 1 (0,1%) лекуван с апиксабан пациент на дозата 5 mg два пъти дневно, при нито един пациент на доза 2,5 mg два пъти дневно и при 1 (0,1%) пациент на плацебо.

#### Педиатрична популация

Няма одобрено показание в педиатрията (вж. точка 4.2).

#### Профилактика на ВТЕ при педиатрични пациенти с остра лимфобластна левкемия или лимфобластен лимфом (ОЛЛ, ЛЛ)

В проучването PREVAPIX-ALL общо 512 пациенти на възраст от  $\geq 1$  до  $< 18$  години с новодиагностицирани ОЛЛ или ЛЛ, получаващи индукционна химиотерапия, включително аспарагиназа чрез имплантирано устройство за централен венозен достъп, са рандомизирани 1:1 в открито изпитване да получават тромبوпрофилактика с апиксабан или стандартни грижи (без системна антикоагулация). Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи 2,5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 12). Апиксабан се предлага като таблетка от 2,5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Медианата на продължителността на експозицията в рамото с апиксабан е 25 дни.

**Таблица 12: Дозировка на апиксабан в проучването PREVAPIX-ALL**

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до $< 10,5$ kg	0,5 mg два пъти дневно
10,5 до $< 18$ kg	1 mg два пъти дневно
18 до $< 25$ kg	1,5 mg два пъти дневно
25 до $< 35$ kg	2 mg два пъти дневно
$\geq 35$ kg	2,5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от потвърдена симптоматична и асимптоматична нелетална дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, церебрална венозна синусова тромбоза и смърт, свързана с венозен тромбоемболизъм. Честотата на първичната крайна точка за ефикасност е 31 (12,1%) в рамото на апиксабан спрямо 45 (17,6%) в рамото на стандартни грижи. Намалването на относителния риск не достига значимост.

Крайните точки за безопасност са потвърдени по критериите на ISTH. Първичната крайна точка за безопасност - масивно кървене, настъпва при 0,8% от пациентите във всяко терапевтично рамо. CRNM кървене настъпва при 11 пациенти (4,3%) в рамото на апиксабан и при 3 пациенти (1,2%) в рамото на стандартни грижи. Най-честото събитие на CRNM кървене, допринасящо за разлика в лечението, е лек до умерен по интензитет епистаксис. Събития на малък кръвоизлив настъпват при 37 пациенти в рамото на апиксабан (14,5%) и при 20 пациенти (7,8%) в рамото на стандартни грижи.

#### Профилактика на тромбоемболизъм (ТЕ) при педиатрични пациенти с вродено или придобито сърдечно заболяване

SAXOPHONE е рандомизирано 2:1, открито, многоцентрово, сравнително проучване при пациенти на възраст от 28 дни до  $< 18$  години с вродено или придобито сърдечно заболяване, при които е необходима антикоагулация. Пациентите получават или апиксабан, или стандартни грижи за тромبوпрофилактика с антагонист на витамин К или хепарин с ниско молекулно тегло. Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така

че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи доза 5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 13). Апиксабан се предлага като таблетка от 5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Средната продължителност на експозицията в рамките с апиксабан е 331 дни.

**Таблица 13: Дозировка на апиксабан в проучването SAXOPHONE**

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до < 9 kg	1 mg два пъти дневно
9 до < 12 kg	1,5 mg два пъти дневно
12 до < 18 kg	2 mg два пъти дневно
18 до < 25 kg	3 mg два пъти дневно
25 до < 35 kg	4 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за безопасност, съставена от потвърдено, дефинирано според ISTH масивно и CRNM кървене, настъпва при 1 (0,8%) от 126 пациенти в рамките на апиксабан и при 3 (4,8%) от 62 пациенти в рамките на стандартни грижи. Вторичната крайна точка за безопасност на оценено, масивно, CRNM кървене и всички събития на кървене са сходни по честота в двете терапевтични рамена. Вторичната крайна точка за безопасност на прекратяване на лекарството поради нежелано събитие, непоносимост или кървене е съобщена при 7 (5,6%) участници в рамките на апиксабан и при 1 (1,6%) участник в рамките на стандартни грижи. При никой от пациентите в двете терапевтични рамена не настъпва тромбоемболично събитие. В никое от терапевтичните рамена няма смъртни случаи.

Това проучване е с проспективен дизайн за дескриптивна ефикасност и безопасност поради очакваната ниска честота на събития на ТЕ и на кървене в тази популация. Поради наблюдаваната ниска честота на ТЕ в това проучване е невъзможно извършването на категорична оценка на съотношението полза/риск.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията за лечение на венозен тромбоемболизъм с Elikuis в една или повече подгрупи на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Абсолютната бионаличност на апиксабан е приблизително 50% за дози до 10 mg. Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимални концентрации ( $C_{max}$ ) 3 до 4 часа след приема на таблетката. Приемът с храна не повлиява AUC или  $C_{max}$  на апиксабан при доза 10 mg. Апиксабан може да се приема със или без храна.

Фармакокинетиката на апиксабан е линейна с пропорционално на дозата увеличение на експозицията при доза 10 mg перорално. При дози ≥ 25 mg апиксабан показва ограничена от разтварянето резорбция с намалена бионаличност. Параметрите на експозиция на апиксабан показват ниска до умерена вариабилност, отразена чрез интра- и интериндивидуална вариабилност, съответно ~20% CV и ~30% CV.

След перорално приложение на 10 mg апиксабан като 2 натрошени таблетки по 5 mg, разтворени в 30 ml вода, експозицията е сравнима с тази след перорално приложение на 2 цели таблетки по 5 mg. След перорално приложение на 10 mg апиксабан като 2 натрошени таблетки по 5 mg с 30 g ябълково пюре  $C_{max}$  и AUC са по-ниски съответно с 21% и 16% в сравнение с

приложението на 2 цели таблетки по 5 mg. Намалението на експозицията не се счита за клинично значимо.

След приложение на натрошена таблетка апиксабан 5 mg, разтворена в 60 ml G5W и въведена чрез назогастрална сонда, експозицията е подобна на тази, наблюдавана в други клинични проучвания, включващи здрави индивиди, които получават еднократна перорална доза апиксабан 5 mg под формата на таблетка.

Като се отчита предвидимият, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на апиксабан, резултатите от проведените проучвания за бионаличността са приложими за по-ниски дози апиксабан.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини при хора е приблизително 87%. Обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително 21 литра.

### Биотрансформация и елиминиране

Апиксабан има няколко пътища на елиминиране. Около 25% от приложената доза апиксабан при хора се открива под формата на метаболити, като по-голямата част се елиминират с фекалиите. Бъбречната екскреция на апиксабан представлява около 27% от общия клирънс. При клинични и неклинични изпитвания се наблюдава съответно допълнително участие на билиарна и директна чревна екскреция.

Апиксабан има общ клирънс около 3,3 л/час и полуживот около 12 часа.

О-диметилиране и хидроксилиране на 3-оксопиперидинилната група са основните пътища на биотрансформация. Апиксабан се метаболизира основно чрез CYP3A4/5 и по-малко чрез CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Непромененият апиксабан е основният, свързан с активното вещество, компонент в човешката плазма без наличие на активни циркулиращи метаболити. Апиксабан е субстрат на транспортните протеини, P-gp и протеина на **резистентност** на рак на гърдата (BCRP).

### Старческа възраст

При пациентите в старческа възраст (над 65 години) плазмените концентрации са по-високи от тези при по-младите пациенти, като средните стойности на AUC са около 32% по-високи и няма разлика по отношение на  $C_{max}$ .

### Бъбречно увреждане

Нарушената бъбречна функция не повлиява пиковите концентрации на апиксабан. Наблюдава се увеличение на експозицията на апиксабан, което корелира с намаляването на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 51-80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15-29 ml/min) бъбречно увреждане, плазмените концентрации на апиксабан (AUC) са съответно повишени с 16, 29 и 44% в сравнение с индивиди с нормален креатининов клирънс. Бъбречното увреждане няма очевиден ефект върху връзката между плазмените концентрации на апиксабан и инхибирането на активността на антифактор Ха.

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease – ESRD) AUC на апиксабан нараства с 36% при приложение на единична доза апиксабан 5 mg веднага след хемодиализа, в сравнение с тази, наблюдавана при лица с нормална бъбречна функция. Хемодиализата, започната два часа след приложение на единична доза апиксабан 5 mg, намалява AUC на апиксабан с 14% при лицата с ESRD, съответстващо на диализен клирънс на

апиксабан 18 ml/min. По тази причина е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективно средство за овладяване на предозиране с апиксабан.

#### Чернодробно увреждане

В едно проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане Child-Pugh клас А скор 5 (n=6) и 6 (n=2), и 8 пациенти с умерено чернодробно заболяване Child-Pugh клас В скор 7 (n=6) и 8 (n=2) с контролна група от 16 здрави доброволци, фармакокинетичните и фармакодинамични параметри при еднократна доза апиксабан 5 mg не се променят при пациентите с чернодробно увреждане. Промените в антифактор Ха активността и INR са сравними между пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане и здравите индивиди.

#### Пол

Експозицията на апиксабан е приблизително 18% по-висока при жени отколкото при мъже.

#### Етнически произход и раса

Резултатите от проучвания фаза I не показват значими различия във фармакокинетиката на апиксабан между пациенти от бялата раса, азиатци и афроамериканци. Находките от популационен фармакокинетичен анализ при пациенти, лекувани с апиксабан, в повечето случаи съответстват на резултатите от фаза I.

#### Телесно тегло

В сравнение с експозицията на апиксабан при пациенти с телесно тегло 65 до 85 kg, телесно тегло >120 kg се свързва с приблизително 30% по-ниска експозиция, а телесно тегло < 50 kg се свързва с около 30% по-висока експозиция.

#### Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Връзката фармакокинетика/фармакодинамика (PK/PD) между плазмената концентрация на апиксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (антифактор Ха активност, INR, PT, aPTT) е била оценена след прилагане на дози в широк диапазон (0,5–50 mg). Връзката между плазмената концентрация на апиксабан и антифактор Ха активността най-добре се описва с линеен модел. Връзката фармакокинетика/фармакодинамика, наблюдавана при пациенти, корелира с тази, установена при здрави индивиди.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, фертилитет и ембрио-фетално развитие, и ювенилна токсичност.

Основните наблюдавани ефекти в проучванията за токсичност при многократно прилагане са тези, свързани с фармакодинамичното действие на апиксабан върху параметрите на кръвосъсирването. В проучванията за токсичност е установена тенденция към малко или липса на увеличение на склонността към кървене. Въпреки това, тъй като това може да се дължи на по-ниска чувствителност на животинските видове в сравнение с хора, този резултат трябва да се интерпретира с повишено внимание, когато се екстраполира при хора.

В млякото на плъхове е установено високо съотношение мляко/майчина плазма ( $C_{max}$  около 8, AUC около 30), което вероятно се дължи на активен транспорт в млякото.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза  
Микрокристална целулоза (E460)  
Кроскармелоза натрий  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Филмово покритие

Лактоза монохидрат  
Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Триацетин  
Червен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от PVC/PVdC-алуминиево фолио. Картонени опаковки по 14, 20, 28, 56, 60, 168 и 200 филмирани таблетки.

Перфорирани блистери с единични дози от PVC/PVdC-алуминиево фолио по 100 x 1 филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/691/006  
EU/1/11/691/007  
EU/1/11/691/008  
EU/1/11/691/009  
EU/1/11/691/010  
EU/1/11/691/011  
EU/1/11/691/012  
EU/1/11/691/014

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 май 2011 г.

Дата на последно подновяване: 11 януари 2021 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН/(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Италия

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Германия

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare  
Ирландия

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и всички последващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;



- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да се увери, че на всички лекари, които се очаква да предписват аликсабан, са предоставени следните обучителни материали:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за предписващия
- Сигнални карти на пациента

Ключови елементи на Ръководството за предписващия:

- Подробности за популациите с потенциално повишен риск от кървене
- Препоръчителни дози и указания относно начините на приложение за различните показания
- Препоръки за коригиране на дозата при рискови популации, включително пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане
- Ръководство за превключване от или на лечение с Eliquis
- Ръководство за хирургическа или инвазивна процедура и временно прекратяване на лечението
- Овладяване на ситуации на предозиране и хеморагия
- Употребата на коагулационни тестове и тяхната интерпретация
- За това, че на всички пациенти трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента и да бъдат посъветвани за:
  - Признаците или симптомите на кървене и кога да търсят медицинска помощ
  - Важността да спазват лечението
  - Необходимостта да носят Сигналната карта на пациента винаги със себе си
  - Необходимостта да информират медицинските специалисти, че приемат Eliquis, ако се налага да им бъде направена операция или инвазивна процедура.

Ключови елементи на Сигналната карта на пациента:

- Признаците или симптомите на кървене и кога да търсят медицинска помощ
- Важността да спазват лечението
- Необходимостта да носят Сигналната карта на пациента винаги със себе си
- Необходимостта да информират медицинските специалисти, че приемат Eliquis, ако се налага да им бъде направена операция или инвазивна процедура.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 2,5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Eliquis 2,5 mg филмирани таблетки  
апиксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg апиксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и натрий. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

10 филмирани таблетки  
20 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
60 x 1 филмирана таблетка  
100 x 1 филмирана таблетка  
168 филмирани таблетки  
200 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/691/001  
EU/1/11/691/002  
EU/1/11/691/003  
EU/1/11/691/004  
EU/1/11/691/005  
EU/1/11/691/013  
EU/1/11/691/015

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Eliquis 2,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР 2,5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Eliquis 2,5 mg таблетки  
апиксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР 2,5 mg (Символ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Eliquis 2,5 mg таблетки  
апиксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

Символ слънце

Символ луна

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Eliquis 5 mg филмирани таблетки  
апиксабан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg апиксабан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и натрий. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

14 филмирани таблетки  
20 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
100 x 1 филмирана таблетка  
168 филмирани таблетки  
200 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/691/006  
EU/1/11/691/007  
EU/1/11/691/008  
EU/1/11/691/009  
EU/1/11/691/010  
EU/1/11/691/011  
EU/1/11/691/012  
EU/1/11/691/014

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Eliquis 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР 5 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Eliquis 5 mg таблетки  
апиксабан

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

## СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

### Eliquis (апиксабан)

#### Сигнална карта на пациента

Носете тази карта винаги със себе си.

Покажете тази карта на Вашия фармацевт, дентален лекар и други медицински специалисти, които Ви лекуват.

Аз съм на антикоагулантно лечение с Eliquis (апиксабан) за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци.

Попълнете този раздел или се обърнете към Вашия лекар да го направи.

Име:

Дата на раждане:

Показание:

Дозировка: mg два пъти дневно

Име на лекаря:

Телефон на лекаря:

#### Информация за пациенти

- Приемайте Eliquis редовно, според инструкциите. Ако пропуснете доза, приемете я веднага, щом се сетите, и продължете да следвате Вашата обичайна схема на прилагане.
- Не спирайте приема на Eliquis без да се консултирате с Вашия лекар, поради риска да получите инсулт или други усложнения.
- Eliquis спомага за разреждането на кръвта Ви. Това обаче може да повиши риска от кървене.
- Признаците и симптомите на кървене включват поява на синини или подкожни кръвоизливи, катранени изпражнения, кръв в урината, кървене от носа, замаяност, умора, бледност или слабост, внезапно тежко главоболие, изкашляне на кръв или повръщане на кръв.
- В случай на кървене, което не спира от само себе си, **потърсете медицинска помощ незабавно**.
- Ако се нуждаете от операция или инвазивна процедура, уведомете лекуващия лекар, че приемате Eliquis.

{MM/TTTT}

#### Информация за медицинските специалисти

- Eliquis (апиксабан) е перорален антикоагулант, който действа чрез директно селективно инхибиране на фактор Ха.
- Eliquis може да повиши риска от кървене. В случаи на масивно кървене, той трябва да бъде спрян незабавно.
- Лечението с Eliquis не изисква рутинно проследяване на експозицията. Калибриран метод за количествено определяне на антифактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, напр. при предозиране и спешна хирургична интервенция (коагулационните тестове, като протромбиново време (PT), международно нормализирано съотношение (INR) и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), не се препоръчват) – вижте КХП.
- Налично е неутрализиращо средство на антифактор Ха активността на апиксабан.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Eliquis 2,5 mg филмирани таблетки апиксабан (apixaban)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Eliquis
3. Как да приемате Eliquis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eliquis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва

Eliquis съдържа активното вещество апиксабан и спада към група лекарства наречени антикоагуланти. Това лекарство помага за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци чрез блокиране на фактор Ха, който е важен компонент при кръвосъсирването.

Eliquis се използва при възрастни:

- да предотврати образуването на кръвни съсиреци (дълбока венозна тромбоза [ДВТ]) след операции за протезиране на тазобедрената или на коленната става. След операция на тазобедрената или коленната става е възможно да сте изложени на по-голям риск от образуване на кръвни съсиреци във вените на краката. Това може да доведе до подуване на краката със или без болка. Ако кръвният съсирек премине от крака в белите дробове, той може да блокира кръвотока, причинявайки недостиг на въздух със или без болка в гърдите. Това състояние (белодробен емболизъм) може да бъде животозастрашаващо и изисква незабавна лекарска намеса.
- да предотврати образуването на кръвен съсирек в сърцето при пациенти с неправилен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене) и поне един допълнителен рисков фактор. Кръвните съсиреци могат да се откъснат, да стигнат до мозъка и да доведат до инсулт, или да достигнат до друг орган и да попречат на нормалния кръвен ток към този орган (известно също като системен емболизъм). Инсултът може да бъде животозастрашаващ и изисква незабавна медицинска намеса.
- за лечение на кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробен емболизъм) и за да предотврати на повторно образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на краката и/или белите дробове.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Eliquis

### Не приемайте Eliquis

- ако сте **алергични** към аписабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако имате **силно кървене**;
- ако имате **заболяване на орган** от Вашето тяло, което увеличава риска от кървене (като **активна или скорошна язва** на стомаха или червата, **скорошно кървене в мозъка**);
- ако имате **чернодробно заболяване**, което води до повишен риск от кървене (чернодробна коагулопатия);
- ако **приемате лекарства за предотвратяване на кръвосъсирването** (напр. варфарин, ривароксабан, дабигатран или хепарин), освен когато промените противосъсирващото лечение, докато имате включен венозен или артериален катетър и получавате през него хепарин, за да не се запуши, или ако тръбичка се въведе в кръвоносен съд (катетърна аблация) за лечение на неправилен сърдечен ритъм (аритмия).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди приема на това лекарство, ако някое от следните обстоятелства се отнася за Вас:

- **повишен риск от кървене**, например:
  - **нарушения на кръвосъсирването**, включващи състояния, водещи до намалена активност на тромбоцитите;
  - **много високо кръвно налягане**, неконтролирано с медикаментозно лечение;
  - ако сте на възраст над 75 години;
  - ако теглото Ви е 60 kg или по-малко;
- **ако страдате от тежко бъбречно заболяване или ако сте на диализа**;
- **ако имате чернодробни проблеми или анамнеза за чернодробни проблеми**;
  - Това лекарство ще бъде използвано с повишено внимание при пациенти със симптоми на нарушена чернодробна функция
- **ако имате тръбичка (катетър) или Ви е поставена инжекция в гръбначния стълб** (за анестезия или намаляване на болка), Вашият лекар ще Ви каже да приемате това лекарство 5 или повече часа след отстраняването на катетъра;
- ако имате **протеза на сърдечна клапа**;
- ако Вашият лекар установи, че кръвното Ви налягане е нестабилно, или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на кръвния съсирек от белите Ви дробове.

Обърнете специално внимание при употребата на Eliquis

- Ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Ако се налага да направите операция или процедура, която може да доведе до кървене, Вашият лекар може да Ви каже временно да спрете приема на това лекарство за кратък период. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни дали дадена процедура може да причини кървене.

### Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

### Други лекарства и Eliquis

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Някои лекарства могат да засилят ефекта на Eliquis, а други могат да отслабят този ефект. Вашият лекар ще реши дали да бъдете лекувани с Eliquis докато приемате тези лекарства и колко стриктно трябва да бъде следено Вашето състояние.

Следните лекарства могат да засилят ефекта на Eliquis и да увеличат възможността от появата на нежелано кървене:

- някои **лекарства за гъбични инфекции** (напр. кетоконазол и др.);
- някои **антивирусни лекарства за HIV/СПИН** (напр. ритонавир);
- други **лекарства за намаляване на кръвосъсирването** (напр. еноксапарин и др.);
- **противовъзпалителни** или **болкоуспокояващи лекарства** (напр. ацетилсалицилова киселина или напроксен). Особено ако сте над 75 години и вземате ацетилсалицилова киселина, може да има по-голяма вероятност от кървене;
- **лекарства против високо кръвно налягане или при сърдечни проблеми** (напр. дилтиазем);
- **лекарства за лечение на депресия**, наречени **селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина** или **инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин**.

Следните лекарства могат да намалят способността на Eliquis да предпазва от образуване на кръвни съсиреци:

- **лекарства за лечение на епилепсия или гърчове** (напр. фенитоин и др.);
- **жълт кантарион** (билкова хранителна добавка, използвана при депресия);
- **лекарства за лечение на туберкулоза или други инфекции** (напр. рифампицин).

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Не е известно какви могат да бъдат ефектите от приема на Eliquis върху бременността и плода. Не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна. **Свържете се незабавно с Вашия лекар**, ако забременеете по време на лечението с това лекарство.

Не е известно дали Eliquis преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете приема на това лекарство докато кърмите. Те ще Ви посъветват дали да прекратите кърменето или да спрете това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Няма данни, че Eliquis може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини.

### **Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий**

Ако лекарят Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди приема на това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Eliquis**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Доза**

Преглътнете таблетката с вода. Eliquis може да се приема със или без храна.

Старайте се да приемате таблетките всеки ден по едно и също време за постигане на най-добър лечебен ефект.

Ако Ви е трудно да преглъщате таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини за приемане на Eliquis. Таблетката може да се натроши и смеси с вода или 5% воден разтвор на



глюкоза, или ябълков сок, или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете.

### **Инструкции за натрошаване:**

- Натрошете таблетката в хаванче с пестик.
- Внимателно прехвърлете всички прах в подходящ съд, след което смесете с малко – напр. 30 ml (2 супени лъжици) – вода или някоя от другите, споменати по-горе течности, за да пригответе смес.
- Глътнете сместа.
- Изплакнете хаванчето и пестика, използвани за натрошаване на таблетката, както и съда с малко вода или някоя от другите течности (напр. 30 ml) и глътнете течността.

Ако е необходимо, лекарят може да Ви приложи натрошената таблетка Eliquis, смесена с 60 ml вода или 5% воден разтвор на глюкоза, през назогастрална сонда.

### **Вземете Eliquis, както е предписан, за следните състояния:**

#### За предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операции за протезиране на тазобедрената или на коленната става

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **2,5 mg** два пъти на ден. Например една таблетка сутрин и една таблетка вечер.

Първата таблетка трябва да се приеме 12 до 24 часа след операцията.

Ако сте претърпели голяма операция на **тазобедрената става**, обичайно ще приемате таблетките в продължение на 32 до 38 дни.

Ако сте претърпели голяма операция на **коляното**, обичайно ще приемате таблетките в продължение на 10 до 14 дни.

#### За предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в сърцето при пациенти с неправилен сърдечен ритъм и поне един допълнителен рисков фактор

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **5 mg** два пъти на ден.

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **2,5 mg** два пъти на ден, ако:

- имате **силно намалена бъбречна функция**;
- **две или повече от следните са приложими при Вас:**
  - резултатите от кръвните Ви изследвания предполагат намалена бъбречна функция (стойността на серумния креатинин е 1,5 mg/dl (133 микромола/l) или повече);
  - Вие сте на 80 години или повече;
  - теглото Ви е 60 kg или по-ниско.

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер. Вашият лекар ще реши колко дълго време трябва да продължи лечението Ви.

#### За лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на белите дробове

Препоръчителната доза е **две таблетки** Eliquis **5 mg** два пъти дневно през първите 7 дни, например, две таблетки сутрин и две вечер.

След 7 дни препоръчителната доза е **една таблетка** Eliquis **5 mg** два пъти дневно, например, една таблетка сутрин и една вечер.

#### За предотвратяване на повторно образуване на кръвни съсиреци след завършване на 6-месечен курс на лечение

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **2,5 mg** два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължи лечението Ви.

## **Вашият лекар може да промени Вашето противосъсирващо лечение, както следва:**

- *Преминаване от Eliquis към противосъсирващи лекарства*

Спрете приема на Eliquis. Започнете лечението с противосъсирващото лекарство (например хепарин) по времето, в което би трябвало да вземете следващата таблетка.

- *Преминаване от противосъсирващи лекарства към Eliquis*

Спрете приема на противосъсирващите лекарства. Започнете лечението с Eliquis по времето, в което би трябвало да вземете следващата доза от противосъсирващото лекарство, след което продължете както обикновено.

- *Преминаване от противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин) към Eliquis*

Спрете приема на лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Ще е необходимо Вашият лекар да Ви направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да започнете приема на Eliquis.

- *Преминаване от Eliquis към противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин)*

Ако Вашият лекар Ви каже, че е необходимо да започнете да вземате лекарство, съдържащо антагонист на витамин К, продължете да вземате Eliquis поне още 2 дни след Вашата първа доза от лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да спрете приема на Eliquis.

### **Пациенти, подложени на кардиоверзио**

Ако Вашият неправилен сърдечен ритъм трябва да бъде възстановен до нормалния чрез процедура, наречена кардиоверзио, приемайте това лекарство, когато Ви е казано от Вашия лекар, за да се предотврати образуването на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове в мозъка и другите кръвоносни съдове в тялото Ви.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Eliquis**

**Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако сте приели по-голяма от предписаната доза от това лекарство. Вземете опаковката на лекарството със себе си, дори и ако в нея не са останали таблетки.

Ако приемете по-голяма от препоръчителната доза Eliquis, рискът от кървене може да се повиши. Ако настъпи кървене, може да се наложи операция, кръвопреливане или друг вид лечение, което може да неутрализира антифактор Ха активността.

### **Ако сте пропуснали да приемете Eliquis**

- Вземете дозата веднага щом се сетите и:
  - вземете следващата доза Eliquis в обичайното време
  - след това продължете приема както обикновено

**Ако не сте сигурни как да постъпите или сте пропуснали повече от една доза**, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Ако сте спрели приема на Eliquis**

Не спирайте приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар, защото рискът от образуване на кръвен съсирек може да бъде по-голям, ако прекратите преждевременно лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Eliquis може да се прилага за три различни заболявания. Известните нежелани реакции и честотата, с която те настъпват при всяко от заболяванията, може да се различават и са изброени за отделните заболявания по-долу. При тези заболявания най-честата основна нежелана реакция на това лекарство е кървенето, което потенциално може да бъде животозастрашаващо и да изисква незабавна медицинска помощ.

Известни са следните нежелани реакции, ако приемате Eliquis за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операции за протезиране на тазобедренната или на коленната става.

##### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- Анемия, която може да причини умора или бледност
- Кървене, включително:
  - синини и отоци;
- Гадене.

##### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

- Намален брой тромбоцити в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- Кървене:
  - след операцията, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана (ранев секрет) или на мястото на инжектиране;
  - от стомаха, червата или светла/червена кръв в изпражненията;
  - кръв в урината;
  - от носа;
  - от влагалището;
- Ниско кръвно налягане, което може да предизвика замаяване или ускорено сърцебиене;
- Кръвните изследвания може да покажат:
  - нарушена чернодробна функция;
  - повишение на някои чернодробни ензими;
  - повишение на билирубина, разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите;
- Сърбеж.

##### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- Алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някои от тези симптоми.
- Кървене:
  - в мускулите;
  - в очите;
  - от венците и кървави хрчки при кашляне;
  - от правото черво;
- Косопад.

##### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- Кървене:
  - в мозъка или гръбначния стълб;
  - в белите дробове или гърлото;
  - в устата;
  - в корема или пространството в задната част на коремната кухина;
  - от хемороиди;
  - изследвания, показващи кръв в изпражненията или в урината;

- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (централни тъмни петна, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*);
- Възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или поява на синини.

Известни са следните нежелани реакции, ако приемате Eliquis за предотвратяване на образуването на кръвен съсирек в сърцето при пациенти с неправилен сърдечен ритъм и поне един допълнителен рисков фактор.

#### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- Кървене, включително:
  - в очите;
  - в стомаха или в червата;
  - от правото черво;
  - кръв в урината;
  - от носа;
  - от венците;
  - синини и отоци;
- Анемия, която може да причини умора или бледност;
- Ниско кръвно налягане, което може да предизвика замайване или ускорено сърцебиене;
- Гадене;
- Кръвните изследвания може да покажат:
  - повишена гама глутамилтрансфераза (ГГТ).

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

- Кървене:
  - в мозъка или гръбначния стълб;
  - в устата или кръв в храчката при кашляне;
  - в корема или от влагалището;
  - светла/червена кръв в изпражненията;
  - кървене, появяващо се след операция, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране
  - от хемороиди;
  - изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или в урината;
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- Кръвните изследвания може да покажат:
  - нарушена чернодробна функция;
  - повишение на някои чернодробни ензими;
  - повишение на билирубина, разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите;
- Кожен обрив;
- Сърбеж;
- Косопад;
- Алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някои от тези симптоми.

#### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- Кървене:
  - в белите дробове или гърлото;
  - в пространството в задната част на коремната кухина;
  - в мускул.

### **Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)**

- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (централни тъмни петна, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*).

### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- Възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или поява на синини.

Известни са следните нежелани реакции, ако приемате Eliquis за лечение или за предотвратяване на повторно появяване на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци във вените на белите дробове.

### **Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- Кървене, включително:
  - от носа;
  - от венците;
  - кръв в урината;
  - синини по кожата и подуване;
  - в стомаха, червата или от правото черво;
  - в устата;
  - от влагалището;
- Анемия, която може да причини умора или бледност;
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- Гадене;
- Кожен обрив;
- Кръвните изследвания може да покажат:
  - повишение на гама глутамилтрансфераза (ГГТ) или аланин аминотрансфераза (АЛТ).

### **Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- Ниско кръвно налягане, което може да предизвика замаяване или ускорено сърцебиене;
- Кървене:
  - в очите;
  - в устата или кръв в храчките при изкашляне;
  - светла/червена кръв в изпражненията;
  - изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или в урината;
  - кървене след операция, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране;
  - от хемороиди;
  - в мускул;
- Сърбеж;
- Косопад;
- Алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някои от тези симптоми.
- Кръвните изследвания може да покажат:
  - нарушена чернодробна функция;
  - повишение на някои чернодробни ензими;
  - повишение на билирубина, разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите.

### **Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- Кървене:
  - в мозъка или гръбначния стълб;

- в белите дробове.

### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- Кървене:
  - в корема или пространството в задната част на коремната кухина.
- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който може да изглежда като малки мишени (централни тъмни петна, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*);
- Възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или поява на синини.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Eliquis**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Eliquis**

- Активното вещество е аписабан. Всяка таблетка съдържа 2,5 mg аписабан.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: **лактоза** (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат (E470b);
  - Филмово покритие: **лактоза монохидрат** (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин, жълт железен оксид (E172).

### **Как изглежда Eliquis и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки са жълти, кръгли (с диаметър 5,95 mm) и с надпис “893” от едната страна и “2½” от другата страна.

- Таблетките са опаковани в блистери, в картонени кутии по 10, 20, 60, 168 и 200 филмирани таблетки.
- Има и еднодозови блистери в картонени кутии с 60x1 и 100x1 филмирана таблетка за доставка в болници.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Сигнална карта на пациента: информация за ползване на картата**

В опаковката на Eliquis, заедно с листовката ще намерите Сигнална карта на пациента или Вашият лекар ще Ви предостави такава.

Тази Сигнална карта на пациента съдържа информация, която ще Ви бъде полезна и ще информира другите лекари, че приемате Eliquis. **Трябва винаги да носите тази карта със себе си.**

1. Вземете картата.
2. Отделете тази на съответния за Вас език (това става лесно чрез перфорираните краища).
3. Попълнете следните точки или се обърнете към Вашия лекар да направи това:
  - Име:
  - Дата на раждане:
  - Показание:
  - Доза: ..... mg два пъти дневно
  - Име на лекаря:
  - Телефон на лекаря:
4. Сгънете картата и я носете винаги със себе си.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

### **Производител**

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Италия

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Германия

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare  
Ирландия

**Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## Листовка: информация за потребителя

### Eliquis 5 mg филмирани таблетки апиксабан (apixaban)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Eliquis
3. Как да приемате Eliquis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eliquis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва

Eliquis съдържа активното вещество апиксабан и спада към група лекарства наречени антикоагуланти. Това лекарство помага за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци чрез блокиране на фактор Ха, който е важен компонент при кръвосъсирването.

Eliquis се използва при възрастни:

- да предотврати образуването на кръвен съсирек в сърцето при пациенти с неправилен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене) и поне един допълнителен рисков фактор. Кръвните съсиреци могат да се откъснат, да стигнат до мозъка и да доведат до инсулт, или да достигнат до друг орган и да попречат на нормалния кръвен ток към този орган (известно също като системен емболизъм). Инсултът може да бъде животозастрашаващ и изисква незабавна медицинска намеса.
- за лечение на кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробен емболизъм) и за да предотврати повторно образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на краката и/или белите дробове.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Eliquis

##### Не приемайте Eliquis

- ако сте алергични към апиксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате силно кървене;
- ако имате заболяване на орган от Вашето тяло, което увеличава риска от кървене (като активна или скорошна язва на стомаха или червата, скорошно кървене в мозъка);
- ако имате чернодробно заболяване, което води до повишен риск от кървене (чернодробна коагулопатия);



- ако **приемате лекарства за предотвратяване на кръвосъсирването** (напр. варфарин, ривароксабан, дабигатран или хепарин), освен когато промените противосъсирващото лечение, докато имате включен венозен или артериален катетър и получавате през него хепарин, за да не се запуши, или ако тръбичка се въведе в кръвоносен съд (катетърна аблация) за лечение на неправилен сърдечен ритъм (аритмия).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди приема на това лекарство, ако някое от следните обстоятелства се отнася за Вас:

- **повишен риск от кървене**, например:
  - **нарушения на кръвосъсирването**, включващи състояния, водещи до намалена активност на тромбоцитите;
  - **много високо кръвно налягане**, неконтролирано с медикаментозно лечение;
  - ако сте на възраст над 75 години;
  - ако теглото Ви е 60 kg или по-малко;
- **ако страдате от тежко бъбречно заболяване или ако сте на диализа;**
- **ако имате чернодробни проблеми или анамнеза за чернодробни проблеми;**
  - Това лекарство ще бъде използвано с повишено внимание при пациенти със симптоми на нарушена чернодробна функция;
- **ако имате протеза на сърдечна клапа;**
- ако Вашият лекар установи, че кръвното Ви налягане е нестабилно, или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на кръвния съсирек от белите Ви дробове.

Обърнете специално внимание при употребата на Eliquis

- Ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Ако се налага да направите операция или процедура, която може да доведе до кървене, Вашият лекар може да Ви каже временно да спрете приема на това лекарство за кратък период. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни дали дадена процедура може да причини кървене.

### **Деца и юноши**

Това лекарство не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

### **Други лекарства и Eliquis**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Някои лекарства могат да засилят ефекта на Eliquis, а други могат да отслабят този ефект. Вашият лекар ще реши дали да бъдете лекувани с Eliquis докато приемате тези лекарства и колко стриктно трябва да бъде следено Вашето състояние.

Следните лекарства могат да засилят ефекта на Eliquis и да увеличат възможността от появата на нежелано кървене:

- някои **лекарства за гъбични инфекции** (напр. кетоконазол и др.);
- някои **антивирусни лекарства за HIV/СПИН** (напр. ритонавир);
- други **лекарства за намаляване на кръвосъсирването** (напр. еноксапарин и др.);
- **противовъзпалителни или болкоуспокояващи лекарства** (напр. ацетилсалицилова киселина или напроксен). Особено ако сте над 75 години и вземате ацетилсалицилова киселина, може да има по-голяма вероятност от кървене;
- **лекарства против високо кръвно налягане или при сърдечни проблеми** (напр. дилтиазем);

- **лекарства за лечение на депресия, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин.**

Следните лекарства могат да намалят способността на Eliquis да предпазва от образуване на кръвни съсиреци:

- **лекарства за лечение на епилепсия или гърчове** (напр. фенитоин и др.);
- **жълт кантарион** (билкова хранителна добавка, използвана при депресия);
- **лекарства за лечение на туберкулоза или други инфекции** (напр. рифампицин).

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Не е известно какви могат да бъдат ефектите от приема на това лекарство върху бременността и плода. Не трябва да приемате Eliquis, ако сте бременна. **Свържете се незабавно с Вашия лекар**, ако забременеете по време на лечението с това лекарство.

Не е известно дали Eliquis преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете приема на това лекарство докато кърмите. Те ще Ви посъветват дали да прекратите кърменето или да спрете това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Няма данни, че Eliquis може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини.

### **Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий**

Ако лекарят Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди приема на това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Eliquis**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Доза**

Преглътнете таблетката с вода. Eliquis може да се приема със или без храна.

Старайте се да приемате таблетките всеки ден по едно и също време за постигане на най-добър лечебен ефект.

Ако Ви е трудно да преглъщате таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини за приемане на Eliquis. Таблетката може да се натроши и смеси с вода или 5% воден разтвор на глюкоза, или ябълков сок, или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете.

### **Инструкции за натрошаване:**

- Натрошете таблетката в хаванче с пестик.
- Внимателно прехвърлете всички прах в подходящ съд, след което смесете с малко – напр. 30 ml (2 супени лъжици) – вода или някоя от другите, споменати по-горе течности, за да пригответе смес.
- Глътнете сместа.
- Изплакнете хаванчето и пестика, използвани за натрошаване на таблетката, както и съда с малко вода или някоя от другите течности (напр. 30 ml) и глътнете течността.

Ако е необходимо, лекарят може да Ви приложи натрошената таблетка Eliquis, смесена с 60 ml вода или 5% воден разтвор на глюкоза, през назогастрална сонда.

**Вземете Eliquis, както е предписан, за следните състояния:**

За предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в сърцето на пациенти с неравномерна сърдечна дейност и най-малко още един рисков фактор

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **5 mg** два пъти на ден.

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **2,5 mg** два пъти на ден, ако:

- имате **силно намалена бъбречна функция;**
- **две или повече от следните са приложими при Вас:**
  - резултатите от кръвните Ви изследвания предполагат намалена бъбречна функция (стойността на серумния креатинин е 1,5 mg/dl (133 микромола/l) или повече);
  - Вие сте на 80 години или повече;
  - теглото Ви е 60 kg или по-ниско.

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер.

Вашият лекар ще реши колко дълго време трябва да продължи лечението Ви.

За лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на белите дробове

Препоръчителната доза е **две таблетки Eliquis 5 mg** два пъти дневно през първите 7 дни, например, две таблетки сутрин и две вечер.

След 7 дни препоръчителната доза е **една таблетка Eliquis 5 mg** два пъти дневно, например, една таблетка сутрин и една вечер.

За предотвратяване на повторно образуване на кръвни съсиреци след завършване на 6-месечен курс на лечение

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **2,5 mg** два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължи лечението Ви.

**Вашият лекар може да промени Вашето противосъсирващо лечение, както следва:**

- *Преминаване от Eliquis към противосъсирващи лекарства*

Спрете приема на Eliquis. Започнете лечението с противосъсирващото лекарство (например хепарин) по времето, в което би трябвало да вземете следващата таблетка.

- *Преминаване от противосъсирващи лекарства към Eliquis*

Спрете приема на противосъсирващите лекарства. Започнете лечението с Eliquis по времето, в което би трябвало да вземете следващата доза от противосъсирващото лекарство, след което продължете както обикновено.

- *Преминаване от противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин) към Eliquis*

Спрете приема на лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Ще е необходимо Вашият лекар да Ви направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да започнете приема на Eliquis.

- *Преминаване от Eliquis към противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин)*

Ако Вашият лекар Ви каже, че е необходимо да започнете да вземате лекарство, съдържащо антагонист на витамин К, продължете да вземате Eliquis поне още 2 дни след Вашата първа доза от лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да спрете приема на Eliquis.

### **Пациенти, подложени на кардиоверзио**

Ако Вашият неправилен сърдечен ритъм трябва да бъде възстановен до нормалния чрез процедура, наречена кардиоверзио, приемайте това лекарство, когато Ви е казано от Вашия лекар, за да се предотврати образуването на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове в мозъка и другите кръвоносни съдове в тялото Ви.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Eliquis**

**Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако сте приели по-голяма от предписаната доза Eliquis. Вземете опаковката на лекарството със себе си, дори и ако в нея не са останали таблетки.

Ако приемете по-голяма от препоръчителната доза Eliquis, рискът от кървене може да се повиши. Ако настъпи кървене, може да се наложи операция, кръвопреливане или друг вид лечение, което може да неутрализира антифактор Ха активността.

### **Ако сте пропуснали да приемете Eliquis**

- Вземете дозата веднага щом се сетите и:
  - вземете следващата доза Eliquis в обичайното време;
  - след това продължете приема както обикновено.

**Ако не сте сигурни как да постъпите или сте пропуснали повече от една доза**, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Ако сте спрели приема на Eliquis**

Не спирайте приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар, защото рискът от образуване на кръвен съсирек може да бъде по-голям, ако прекратите преждевременно лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Най-честата основна нежелана реакция на това лекарство е кървенето, което потенциално може да бъде животозастрашаващо и да изисква незабавна медицинска помощ.

Известни са следните нежелани реакции, ако приемате Eliquis за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в сърцето на пациенти с неритмична сърдечна дейност и поне един рисков фактор.

### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- Кървене, включително:
  - в очите;
  - в стомаха или в червата;
  - от правото черво;
  - кръв в урината;
  - от носа;
  - от венците;
  - синини и отоци;
- Анемия, която може да причини умора или бледност;
- Ниско кръвно налягане, което може да предизвика замаяване или ускорено сърцебиене;
- Гадене;
- Кръвните изследвания може да покажат:
  - Повишение на гама глутамилтрансфераза (ГГТ).

### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

- Кървене:
  - в мозъка или гръбначния стълб;
  - в устата или кръв в храчката при кашляне;
  - в корема или от влагалището;
  - светла/червена кръв в изпражненията;
  - кървене, появяващо се след операция, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране;
  - от хемороиди;
  - изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или в урината;
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- Кръвните изследвания може да покажат:
  - нарушена чернодробна функция;
  - повишение на някои чернодробни ензими;
  - повишение на билирубина, разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите;
- Кожен обрив;
- Сърбеж;
- Косопад;
- Алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някои от тези симптоми.

### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- Кървене:
  - в белите дробове или гърлото;
  - в пространството в задната част на коремната кухина;
  - в мускул.

### **Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)**

- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (централни тъмни петна, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*).

### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- Възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или поява на синини.

Известни са следните нежелани реакции, ако приемате Eliquis за лечение или за предотвратяване на повторно появяване на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци във вените на белите дробове.

### **Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- Кървене, включително:
  - от носа;
  - от венците;
  - кръв в урината;
  - синини по кожата и подуване;
  - в стомаха, червата, от правото черво;
  - в устата;
  - от влагалището;
- Анемия, която може да причини умора или бледност;
- Намален брой тромбоцити в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- Гадене;
- Кожен обрив;
- Кръвните изследвания може да покажат:

- повишена гама глутамилтрансфераза (ГГТ) или аланин аминотрансфераза (АЛТ).

### **Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- Ниско кръвно налягане, което може да предизвика замайване или ускорено сърцебиене;
- Кървене, включително:
  - в очите;
  - в устата или кръв в храчките при изкашляне;
  - светла/червена кръв в изпражненията;
  - изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или в урината;
  - кървене, появяващо се след операция, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране;
  - от хемороиди;
  - в мускул;
- Сърбеж;
- Косопад;
- Алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някои от тези симптоми;
- Кръвните изследвания може да покажат:
  - нарушена чернодробна функция;
  - повишение на някои чернодробни ензими;
  - повишение на билирубина, разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите.

### **Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- Кървене:
  - в мозъка или гръбначния стълб;
  - в белите дробове.

### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- Кървене:
  - в корема или в пространството в задната част на коремната кухина.
- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който може да изглежда като малки мишени (централни тъмни петна, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*);
- Възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или поява на синини.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Eliquis**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Eliquis

- Активното вещество е апиксабан. Всяка таблетка съдържа 5 mg апиксабан.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: **лактоза** (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат (E470b);
  - Филмово покритие: **лактоза монохидрат** (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин, червен железен оксид (E172).

### Как изглежда Eliquis и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са розови, овални (9,73 mm x 5,16 mm) и с надпис “894” от едната страна и “5” от другата страна.

- Таблетките са опаковани в блистери, в картонени кутии по 14, 20, 28, 56, 60, 168 и 200 филмирани таблетки.
- Има и еднодозови блистери в картонена кутия със 100 x 1 филмирана таблетка за доставка в болници.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Сигнална карта на пациента: информация за ползване на картата

В опаковката на Eliquis, заедно с листовката ще намерите Сигнална карта на пациента или Вашият лекар ще Ви предостави такава.

Тази Сигнална карта на пациента съдържа информация, която ще Ви бъде полезна и ще информира другите лекари, че приемате Eliquis. **Трябва винаги да носите тази карта със себе си.**

1. Вземете картата.
2. Отделете тази на съответния за Вас език (това става лесно чрез перфорираните краища).
3. Попълнете следните точки или се обърнете към Вашия лекар да направи това:
  - Име:
  - Дата на раждане:
  - Показание:
  - Доза: ..... mg два пъти дневно
  - Име на лекаря:
  - Телефон на лекаря:
4. Сгънете картата и я носете винаги със себе си.

### Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

### Производител

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Италия

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Германия

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare  
Ирландия

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.