ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg απιξαμπάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 102.8 mg λακτόζη (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Ροζ, ωοειδές, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (πλάτους περίπου 5.2 mm; μήκους περίπου 9.8 mm), με ανάγλυφο το “5” στη μία πλευρά και το “894” στην άλλη πλευρά.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ): ηλικία ≥ 75 ετών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση ≥ ΙΙ).

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4 για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ)

Η συνιστώμενη δόση απιξαμπάνης είναι 5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως.

Μείωση της δόσης

Η συνιστώμενη δόση απιξαμπάνης είναι 2,5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και με τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: ηλικία ≥ 80 ετών, σωματικό βάρος ≤ 60 kg, ή κρεατινίνη ορού ≥ 1,5 mg/dL (133 micromole/L).

Η χορήγηση της θεραπείας πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ) σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση απιξαμπάνης για τη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ είναι 10 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως. Σύμφωνα με τις διαθέσιμες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες, η βραχυχρόνια θεραπεία (τουλάχιστον 3 μήνες) πρέπει να βασίζεται στους παράγοντες παροδικού κινδύνου (π.χ., πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση).

Η συνιστώμενη δόση απιξαμπάνης για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ είναι 2,5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως. Όταν ενδείκνυται πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, η δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να ξεκινά μετά την ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας με απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή με άλλο αντιπηκτικό, όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 1 παρακάτω (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1 Σύσταση δόσης (θεραπεία ΦΘΕ)

	Πρόγραμμα δοσολογίας	Μέγιστη ημερήσια δόση
Θεραπεία ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες	20 mg
	ακολουθούμενα από 5 mg δύο φορές ημερησίως	10 mg
Πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	2.5 mg δύο φορές ημερησίως	5 mg

Η διάρκεια της συνολικής θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η θεραπεία με απιξαμπάνη για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών θα πρέπει να αρχίζει μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία με το απιξαμπάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται σε δοσολογία σε κλίμακα σύμφωνα με το σωματικό βάρος. Η συνιστώμενη δόση του apixaban σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 35 kg, αναγράφεται στον Πίνακας 2.

Πίνακας 2 Σύσταση δόσης για τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος ≥ 35 kg

	Ημέρες 1-7		Ημέρα 8 και έπειτα	
Σωματικό βάρος (kg)	Δοσολογικό σχήμα	Μέγιστη ημερήσια δόση	Δοσολογικό σχήμα	Μέγιστη ημερήσια δόση
≥ 35	10 mg δύο φορές ημερησίως	20 mg	5 mg δύο φορές ημερησίως	10 mg

Για παιδιατρικούς ασθενείς σωματικού βάρους < 35 kg, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα Apixaban κοκκία σε καψάκια για άνοιγμα και τα Apixaban επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκους.

Το Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν είναι κατάλληλο για παιδιατρικούς ασθενείς σωματικού βάρους < 35 kg. Ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα Apixaban κοκκία σε καψάκια για άνοιγμα και τα Apixaban επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκους για αυτούς τους ασθενείς.

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας της ΦΘΕ στον παιδιατρικό πληθυσμό, η διάρκεια της συνολικής θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους και του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη δόσεων για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Μια παραλειφθείσα πρωινή δόση θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μόλις γίνει αντιληπτή η παράλειψη και μπορεί να ληφθεί μαζί με τη βραδινή δόση. Μια παραλειφθείσα βραδινή δόση μπορεί να ληφθεί μόνο το ίδιο βράδυ, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει δύο δόσεις το επόμενο πρωί. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει την πρόσληψη της τακτικής δόσης δύο φορές ημερησίως σύμφωνα με τις συστάσεις την επόμενη ημέρα.

Αλλαγή θεραπείας

Η αλλαγή της θεραπείας από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (και αντιστρόφως) μπορεί να γίνει στην επόμενη προγραμματισμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αλλαγή της θεραπείας από ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κατά τη μεταπήδηση ασθενών από θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, πρέπει να διακόπτεται η βαρφαρίνη ή άλλη θεραπεία με VKA και να ξεκινά την Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, όταν το διεθνές ομαλοποιημένο κλάσμα (INR) είναι < 2.

Αλλαγή της θεραπείας από Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε VKA

Κατά τη μεταπήδηση ασθενών από θεραπεία με Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε θεραπεία με VKA, πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση του Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για τουλάχιστον 2 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με VKA. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης του Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με θεραπεία VKA, πρέπει να πραγματοποιηθεί μέτρηση του INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Η συγχορήγηση του Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με θεραπεία VKA πρέπει να συνεχιστεί έως ότου το INR να γίνει ≥ 2.

Ηλικιωμένοι

Πρόληψη ΦΘΕ και θεραπεία ΦΘΕ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

ΜΒΚΜ – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός αν πληρούνται τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλ. Μείωση της δόσης στην αρχή της παραγράφου 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Ενήλικες ασθενείς

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις:

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και με κρεατινίνη ορού ≥ 1,5 mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος ≤ 60 kg, απαιτείται μείωση της δόσης και περιγράφεται παραπάνω. Ελλείψει άλλων κριτηρίων για μείωση της δόσης (ηλικία, βάρος σώματος), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2):

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), η απιξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή
- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση απιξαμπάνης των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η απιξαμπάνη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση δεδομένα σε ενήλικες και περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η απιξαμπάνη δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4. και 5.2).

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία Α ή Β). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης(ALT)/ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) >2 × ULN ή ολικής χολερυθρίνης ≥ 1,5 × ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, υο Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτό το πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Πριν από την έναρξη του Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

Η απιξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Σωματικό βάρος

Πρόληψη ΦΘΕ και θεραπεία ΦΘΕ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

ΜΒΚΜ – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός αν πληρούνται τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλ. Μείωση της δόσης στην αρχή της παραγράφου 4.2).

Η χορήγηση της απιξαμπάνης σε παιδιά βασίζεται σε σχήμα σταθερής δόσης ανά κλίμακα σωματικού βάρους (βλ. παράγραφο 4.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα (ΜΒΚΜ)

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση απιξαμπάνης ενώ υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η χορήγηση απιξαμπάνης μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς με ΜΒΚΜ, οι οποίοι μπορεί να έχουν ανάγκη για καρδιομετατροπή.

Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποκλεισμού θρόμβου αριστερού κόλπου με προσπέλαση με απεικονιστική καθοδήγηση [π.χ. διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα (ΤΕΕ) ή αξονική τομογραφία (CT)] πριν από την καρδιομετατροπή, σε συμφωνία με τις καθιερωμένες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Στους ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με απιξαμπάνη, θα πρέπει να χορηγούνται 5 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 2,5 ημέρες (5 εφάπαξ δόσεις) πριν από την καρδιομετατροπή, για να διασφαλιστεί η επαρκής αντιπηκτική δραστικότητα (βλ. παράγραφο 5.1). Το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να μειώνεται σε 2,5 mg απιξαμπάνης χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 2,5 ημέρες (5 εφάπαξ δόσεις) εάν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλ. παραπάνω παραγράφους *Μείωση της δόσης και Νεφρική δυσλειτουργία*).

Εάν απαιτείται καρδιομετατροπή πριν να είναι δυνατή η χορήγηση 5 δόσεων απιξαμπάνης, θα πρέπει να χορηγηθεί μια δόση φόρτισης 10 mg, ακολουθούμενη από χορήγηση 5 mg δύο φορές ημερησίως. Το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να μειώνεται σε δόση φόρτισης 5 mg, ακολουθούμενη από 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, εάν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για τη μείωση της δόσης (βλ. παραπάνω παραγράφους *Μείωση της δόσης και Νεφρική δυσλειτουργία*). Η χορήγηση της δόσης φόρτισης θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από την καρδιομετατροπή (βλ. παράγραφο 5.1).

Για όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή, θα πρέπει να αναζητηθεί πριν από την καρδιομετατροπή, επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει απιξαμπάνη, σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης. Οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις συστάσεις των καθιερωμένων κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

Ασθενείς με ΜΒΚΜ και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) ή/και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία με την απιξαμπάνη στη συνιστώμενη δόση για ασθενείς με ΜΒΚΜ, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες σε ασθενείς με ΟΣΣ ή/και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, μετά την επίτευξη αιμόστασης (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της απιξανμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί σε άλλες ενδείξεις εκτός από τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε νεογνά και για άλλες ενδείξεις (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου, η απιξαμπάνη δεν συνιστάται για χρήση σε νεογνά και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών σε ενδείξεις άλλες εκτός από τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρόληψης της θρομβοεμβολής. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την πρόληψη της θρομβοεμβολής περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνεται με νερό, με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως από το στόμα ως εναιώρημα σε νερό, ή σε διάλυμα γλυκόζης 5% (G5W), ή σε χυμό μήλου ή αναμεμιγμένα με πολτό μήλου (βλ. παράγραφο 5.2). Εναλλακτικά, τα Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως μέσω ρινογραστρικού σωλήνα ως εναιώρημα σε 60 ml νερού ή G5W (βλ. παράγραφο 5.2). Τα θρυμματισμένα Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παραμένουν σταθερά στο νερό, σε G5W, σε χυμό μήλου και σε πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Βλάβη ή πάθηση εφόσον θεωρηθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μείζονα αιμορραγία. Μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη εγκεφαλική κάκωση ή κάκωση νωτιαίου μυελού, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή οφθαλμολογική επέμβαση, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι οισοφαγικοί κιρσοί, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδοραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές.

Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό παράγοντα, π.χ., μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, rivaroxaban, dabigatran κτλ.) εκτός υπό ειδικές συνθήκες αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2), όταν η ΜΚΗ χορηγείται σε δόσεις που απαιτούνται για τη διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού η αρτηριακού καθετήρα ή όταν η ΜΚΗ χορηγείται κατά τη διάρκεια της κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως συμβαίνει με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν απιξαμπάνη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική του χρήση σε περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση απιξαμπάνης πρέπει να διακοπεί εάν προκύψει σοβαρή αιμορραγία (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9).

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με απιξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντι-Xa Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε απιξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων π.χ., υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τους ενήλικες υπάρχει διαθέσιμος ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής (το andexanet alfa) ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της απιξαμπάνης. Ωστόσο, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, η χορήγηση συμπυκνωμένου συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία της χρήσης προϊόντων PCC 4-παραγόντων για την αναστροφή της αιμορραγίας στους παιδιατρικούς και τους ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει απιξαμπάνη..

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση απιξαμπάνης με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς ακολουθούν ταυτόχρονη θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης, ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Μετά από χειρουργική επέμβαση, δεν συνιστάται η συγχορήγηση απιξαμπάνης με άλλους αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και παθήσεις που δικαιολογούν μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών έναντι των δυνητικών κινδύνων πριν το συνδυασμό αυτής της θεραπείας με απιξαμπάνη.

Σε μία κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η ταυτόχρονη χρήση ASA αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας με απιξαμπάνη από 1,8% ανά έτος σε 3,4% ανά έτος και αύξησε το κίνδυνο αιμορραγίας με βαρφαρίνη από 2,7% ανά έτος σε 4,6% ανά έτος. Σε αυτή την κλινική μελέτη, υπήρξε περιορισμένη (2,1%) χρήση ταυτόχρονης διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

Μια κλινική μελέτη ενέταξε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με ΟΣΣ ή/και ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI και μια προγραμματισμένη περίοδο θεραπείας με αναστολέα του P2Y12, με ή χωρίς ASA, και αντιπηκτικά από του στόματος (είτε apixaban είτε VKA) για 6 μήνες. Η ταυτόχρονη χρήση ASA αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH (Διεθνής Εταιρεία για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση) ή ΚΣΜΜ (κλινικά σημαντικής μη μείζονος) αιμορραγίας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με apixaban από 16,4% ανά έτος σε 33,1% ανά έτος (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς κολπική μαρμαρυγή, χαρακτηριζόμενοι από πολλαπλές καρδιακές και μη καρδιακές συννοσηρότητες, οι οποίοι έλαβαν ASA ή το συνδυασμό ASA και κλοπιδογρέλης, αναφέρθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH για την απιξαμπάνη (5,13% ανά έτος) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,04% ανά έτος).

Στη μελέτη CV185325, δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια στους 12 παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ταυτόχρονα με απιξαμπάνη και ASA ≤ 165 mg ημερησίως.

Χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά στη χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε απιξαμπάνη.

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς, με ή χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Ως εκ τούτου η χρήση της απιξαμπάνης δεν συνιστάται σε αυτήν την κατάσταση.

Η απιξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς. Ως εκ τούτου η χρήση της απιξαμπάνης δεν συνιστάται.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως απιξαμπάνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.

Χειρουργική επέμβαση και επεμβατικές διαδικασίες

Η απιξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες η πιθανότητα κλινικά σημαντικής αιμορραγίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ή για τις οποίες ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μη αποδεκτός.

Η απιξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίζεται αναμένεται να είναι ελάχιστη, μη κρίσιμη στο σημείο που εμφανίζεται ή εύκολα ελεγχόμενη.

Σε περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση ή οι επεμβατικές διαδικασίες δεν μπορούν να καθυστερήσουν, απαιτείται κατάλληλη προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντα χαρακτήρα της παρέμβασης.

Η χορήγηση απιξαμπάνης θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατό υπό την προϋπόθεση ότι το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και ότι έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση (για καρδιομετατροπή βλ. παράγραφο 4.2).

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή δεν χρειάζεται να διακοπεί η θεραπεία με την απιξαμπάνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).

Προσωρινή διακοπή

Η διακοπή των αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένου της απιξαμπάνης, για ενεργό αιμορραγία, εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, ή επεμβατικές διαδικασίες θέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Οι αποκλίσεις στη θεραπεία πρέπει να αποφεύγονται και εάν για οποιαδήποτε αιτία απαιτείται να διακοπεί προσωρινά η αντιπηκτική θεραπεία με απιξαμπάνη, πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατό.

Ενδοραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται αναισθησία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ενδοραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ενδοραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου αιματώματος ή αιματώματος νωτιαίου μυελού που μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των επεισοδίων μπορεί να αυξηθεί από τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληρίδιων καθετήρων ή την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Οι μόνιμοι επισκληρίδιοι ή ενδοραχιαίοι καθετήρες πρέπει να αφαιρεθούν τουλάχιστον 5 ώρες πριν από την πρώτη δόση απιξαμπάνης. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί επίσης από την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ενδοραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ., αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων, δυσλειτουργία εντέρου ή ουροδόχου κύστης). Εάν παρατηρηθεί νευρολογική έκπτωση απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη παρέμβαση του κεντρικού νευρικού συστήματος, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της απιξαμπάνης με μόνιμους ενδοραχιαίους ή επισκληρίδιους καθετήρες. Σε περίπτωση που υπάρχει τέτοια ανάγκη και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών δεδομένων της απιξαμπάνης, πρέπει να παρέλθει ένα χρονικό διάστημα 20-30 ωρών (δηλ., 2 x ημίσεια ζωή) μεταξύ της τελευταίας δόσης της απιξαμπάνης και της αφαίρεσης του καθετήρα, και πρέπει να παραλειφθεί τουλάχιστον μία δόση πριν την αφαίρεση του καθετήρα. Η επόμενη δόση της απιξαμπάνης πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 5 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Όπως με όλα τα νέα αντιπηκτικά φαρμακευτικά προϊόντα, η εμπειρία με νευραξονικό αποκλεισμό είναι περιορισμένη και, ως εκ τούτου, συνιστάται πολύ μεγάλη προσοχή κατά τη χρήση της απιξαμπάνης επί παρουσίας νευραξονικού αποκλεισμού.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης του καθετήρα κεντρικού νευρικού συστήματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ενώ λαμβάνουν απιξαμπάνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, διακόψτε την απιξαμπάνη και εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης ενός βραχείας δράσης παρεντερικού αντιπηκτικού.

Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Η απιξαμπάνη δεν συνιστάται ως εναλλακτική της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή ενδέχεται να υποβληθούν σε θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές συνθήκες.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο μπορεί να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο τόσο φλεβικής θρομβοεμβολής όσο και αιμορραγικών επεισοδίων. Όταν εξετάζεται το apixaban για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή της ΠΕ σε ασθενείς με καρκίνο, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση των οφελών έναντι των κινδύνων (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ενήλικες ασθενείς

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις της απιξαμπάνης στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία ΕΒΦΘ, τη θεραπεία ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), η απιξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15- 29 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min) και οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού ≥ 1,5 mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος ≤ 60 kg πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση απιξαμπάνης των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η απιξαμπάνη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να λάβουν απιξαμπάνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αυξανόμενη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Επίσης, η συγχορήγηση της απιξαμπάνης με ASA σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή εξαιτίας του πιθανά μεγαλύτερου κινδύνου αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος

Το χαμηλό σωματικό βάρος (< 60 kg) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η απιξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία A ή B) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ALT/AST >2 × ULN ή ολική χολερυθρίνη ≥ 1,5 ×ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η απιξαμπάνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2). Πριν από την έναρξη της απιξαμπάνης, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

Η απιξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Αλληλεπίδραση με αναστολείς τόσο του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) όσο και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Η χρήση της απιξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στην απιξαμπάνη στο διπλάσιο (βλ. παράγραφο 4.5) ή περισσότερο με την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων που αυξάνουν την έκθεση στην απιξαμπάνη (π.χ., σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP 3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp

Η ταυτόχρονη χρήση της απιξαμπάνης με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp (π.χ., ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της έκθεσης στην απιξαμπάνη κατά ~50%. Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα και αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στη συγχορήγηση απιξαμπάνης μαζί με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp σε σχέση με την απιξαμπάνη μόνο της.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις (βλ. παράγραφο 4.5):

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, η απιξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή
- η απιξαμπάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP 3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι εξετάσεις πήξης του αίματος [π.χ., χρόνος προθρομβίνης (PT), INR και χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)] επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από το μηχανισμό δράσης της απιξαμπάνης. Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Τα Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς των CYP3A4 και P-gp

Η συγχορήγηση της απιξαμπάνης με κετοκοναζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα), έναν ισχυρό αναστολέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 2 φορές της μέσης AUC της απιξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,6 φορές της μέσης Cmax της απιξαμπάνης.

Η χρήση της απιξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι δραστικές ουσίες οι οποίες δεν θεωρούνται ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, (π.χ., αμιοδαρόνη, κλαριθρομυκίνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, ναπροξένη, κινιδίνη, βεραπαμίλη) αναμένεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση της απιξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της απιξαμπάνης όταν συγχορηγείται με παράγοντες που δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp. Για παράδειγμα, η διλτιαζέμη (360 mg μία φορά την ημέρα), η οποία θεωρείται μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της απιξαμπάνης σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max}. Η ναπροξένη (500 mg, εφάπαξ δόση), ένας αναστολέας της P-gp αλλά όχι του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της C_{max} της απιξαμπάνης, αντίστοιχα. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg, δύο φορές την ημέρα), ένας αναστολέας της P-gp και ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,6 φορές και κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και της C_{max} της απιξαμπάνης, αντίστοιχα.

Επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp

Η συγχορήγηση της απιξαμπάνης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, οδήγησε σε μείωση κατά προσέγγιση της τάξης του 54% και 42% της μέσης AUC και C_{max} της απιξαμπάνης, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση της απιξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp (π.χ., φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται επίσης να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων της απιξαμπάνης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της απιξαμπάνης κατά την συγχορηγούμενη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα, ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, η απιξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Η απιξαμπάνη δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά, αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων, SSRIs/SNRIs και ΜΣΑΦ

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά, εκτός υπό ειδικές συνθήκες αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας, όταν η ΜΚΗ χορηγείται σε δόσεις που απαιτούνται για τη διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού η αρτηριακού καθετήρα ή όταν η ΜΚΗ χορηγείται κατά τη διάρκεια της κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.3).

Μετά από συνδυασμό χορήγησης ενοξαπαρίνης (40 mg εφάπαξ δόση) και απιξαμπάνης (5 mg εφάπαξ δόση), παρατηρήθηκε συνεργιστικό αποτέλεσμα στη δράση του αντι- Xa Παράγοντα.

Δεν αποδείχθηκαν φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η απιξαμπάνη συγχορηγήθηκε με ASA 325 mg μία φορά ημερησίως.

Η συγχορήγηση της απιξαμπάνης με κλοπιδογρέλη (75 mg μία φορά ημερησίως) ή με συνδυασμό κλοπιδογρέλης 75 mg και ASA 162 mg μία φορά ημερησίως, ή με πρασουγρέλη (60 mg ακολουθούμενα από 10 mg μία φορά ημερησίως) σε μελέτες Φάσης Ι, δεν έδειξε κάποια σχετική αύξηση σε εξετάσεις πρότυπου χρόνου αιμορραγίας, ή περαιτέρω αναστολή της συγκόλλησης

αιμοπεταλίων, συγκριτικά με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων χωρίς απιξαμπάνη. Οι αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος (PT, INR, και aPTT) ήταν σε συμφωνία με τις επιδράσεις της απιξαμπάνης μεμονωμένα.

Η ναπροξένη (500 mg), ένας αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της C_{max} της απιξαμπάνης, αντίστοιχα. ΠαρατηρήθΑηκαν αντίστοιχες αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος για της απιξαμπάνη. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην επίδραση της ναπροξένης στην προκαλούμενη από αραχιδονικό οξύ συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ούτε κλινικά σημαντική επιμήκυνση του χρόνου αιμορραγίας μετά τη συγχορήγηση απιξαμπάνης και ναπροξένης.

Παρά την ύπαρξη αυτών των ευρημάτων, μπορεί να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση όταν αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες συγχορηγούνται με απιξαμπάνη. Η απιξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με SSRIs/SNRIs, ΜΣΑΦ, ASA ή/και αναστολείς του P2Y12 καθώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αυξάνουν συνήθως τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη συγχορήγηση με άλλους αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων (όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, διπυριδαμόλη, δεξτράνη ή σουλφινοπυραζόνη) ή θρομβολυτικούς παράγοντες. Καθώς αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με την απιξαμπάνη δεν συνιστάται.

Στη μελέτη CV185325, δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια στους 12 παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ταυτόχρονα με απιξαμπάνη και ASA ≤ 165 mg ημερησίως.

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η απιξαμπάνη συγχορηγήθηκε με ατενολόλη ή φαμοτιδίνη. Η συγχορήγηση της απιξαμπάνης 10 mg με ατενολόλη 100 mg δεν επέφερε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της απιξαμπάνης. Μετά την χορήγηση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων μαζί, η μέση AUC και C_{max} για την απιξαμπάνη ήταν χαμηλότερη κατά 15% και κατά 18% σε σχέση με την περίπτωση που χορηγήθηκε μόνο του. Η χορήγηση της απιξαμπάνης 10 mg με φαμοτιδίνη 40 mg δεν είχε επίδραση στην AUC ή τη C_{max} της απιξαμπάνης.

Επίδραση της απιξαμπάνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

In vitro μελέτες της απιξαμπάνης δεν έδειξαν ανασταλτική επίδραση στη δράση των CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ή CYP3A4 (IC50 > 45 μM) ενώ παρατηρήθηκε στους ασθενείς μικρή ανασταλτική επίδραση της δράσης του CYP2C19 (IC50 > 20 μM) σε συγκεντρώσεις που είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η απιξαμπάνη δεν επέφερε επαγωγή των CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 σε συγκέντρωση μέχρι τα 20 μM. Συνεπώς, η απιξαμπάνη δεν αναμένεται να τροποποιήσει τη μεταβολική κάθαρση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα. Η απιξαμπάνη δεν είναι σημαντικός αναστολέας της P-gp

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, όπως περιγράφεται παρακάτω, η απιξαμπάνη δεν άλλαξε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, της ναπροξένης ή της ατενολόλης.

Διγοξίνη

Η συγχορήγηση της απιξαμπάνης (20 mg μία φορά ημερησίως) με διγοξίνη (0,25 mg μία φορά ημερησίως), ένα υπόστρωμα της P-gp, δεν επηρέασε την AUC ή τη C_{max} της διγοξίνης. Επομένως, η απιξαμπάνη δεν αναστέλλει την μεσολαβούμενη από την P-gp μετακίνηση του υποστρώματος.

Ναπροξένη

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσεων απιξαμπάνης (10 mg) και ναπροξένης (500 mg), ένα συχνά χρησιμοποιούμενο ΜΣΑΦ, δεν επέφερε καμία επίπτωση στην AUC ή τη C_{max} της ναπροξένης.

Ατενολόλη

Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης απιξαμπάνης (10 mg) και ατενολόλης (100 mg), ένας συνηθισμένος β-αποκλειστής, δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική της ατενολόλης.

Ενεργός άνθρακας

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μειώνει την έκθεση στην απιξαμπάνη (βλ. παράγραφο 4.9).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε παιδιά. Τα δεδομένα αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται πιο πάνω ελήφθησαν σε ενήλικες και οι προειδοποιήσεις της παραγράφου 4.4 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της απιξαμπάνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της απιξαμπάνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το apixaban ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του apixaban στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με apixaban, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε απιξαμπάνη δεν έχουν δείξει κάποια επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ενήλικες, η ασφάλεια της απιξαμπάνης έχει εξετασθεί σε 7 κλινικές μελέτες Φάσης ΙΙΙ που συμπεριελάμβαναν περισσότερους από 21.000 ασθενείς: πάνω από 5.000 ασθενείς στις μελέτες πρόληψης ΦΘΕ, πάνω από 11.000 ασθενείς στις μελέτες ΜΒΚΜ και πάνω από 4.000 ασθενείς στις μελέτες θεραπείας ΦΘΕ (θεραπεία ΦΘΕ), για μέση συνολική έκθεση 20 ημερών, 1,7 ετών και 221 ημερών, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιμορραγία, μώλωπες, επίσταξη και αιμάτωμα (βλ. Πίνακα 2 για το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων και τις συχνότητες ανά ένδειξη).

Στις μελέτες ΜΒΚΜ, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με την απιξαμπάνη ήταν 24,3% στη μελέτη με απιξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης και 9,6% στη μελέτη με apixaban έναντι ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Στη μελέτη με απιξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης, η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και του ορθού) με απιξαμπάνη ήταν 0, 76% /έτος. Η επίπτωση της μείζονος ISTH ενδοφθάλμιας αιμορραγίας με απιξαμπάνη ήταν 0,18%/έτος.

Στις μελέτες θεραπείας της ΦΘΕ, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με απιξαμπάνης ήταν 15,6% στη μελέτη με απιξαμπάνη έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης και 13,3% στη μελέτη με απιξαμπάνη έναντι εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1).

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατατάσσονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) σε ενήλικες για ΜΒΚΜ και πρόληψη ΦΘΕ ή θεραπεία ΦΘΕ και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως < 18 ετών για τη θεραπεία ΦΘΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΦΘΕ.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στον Πίνακας 3 για τους παιδιατρικούς ασθενείς προέρχονται από τη μελέτη CV185325, στην οποία έλαβαν απιξαμπάνη για τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ.

Πίνακας 3 Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	**Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με ΜΒΚΜ, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (ΜΒΚΜ)**	**Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς**	**Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Υπερευαισθησία, αλλεργικό οίδημα και αναφυλαξία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές‡
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές *	Συχνές
Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Εγκεφαλική αιμορραγία†	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές			
Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές			
Αιμορραγία, αιμάτωμα	Συχνές	Συχνές	Συχνές

Υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης που προκαλείται από θεραπευτικούς χειρισμούς)	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Επίσταξη	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αιμορραγία του αναπνευστικού	Σπάνιες	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Ναυτία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του γαστρεντερικού	Συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αιμορραγία του στόματος	Όχι συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Αιματοχεσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του ορθού, ουλορραγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Σπάνιες	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος, και χολερυθρίνης του αίματος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	Συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Αυξημένη Αμινοτρανσφεράση αλανίνης	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Δερματικό εξάνθημα	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αλωπεκία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Πολύμορφο ερύθημα	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Δερματική αγγειίτιδα	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού			
Αιμορραγία μυός	Σπάνιες	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Αιματουρία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
Μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία, αιμορραγία ουρογεννητικής οδού	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές§
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			

Αιμορραγία της θέσης εφαρμογής	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις			
Μικροσκοπική λανθάνουσα αιμορραγία παρούσα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			
Μώλωπας	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία μετά από θεραπευτικό χειρισμό (συμπεριλαμβανομένου αιματώματος μετά από θεραπευτικό χειρισμό, αιμορραγίας τραύματος, αιματώματος των αγγείων στη θέση παρακέντησης και αιμορραγίας στη θέση του καθετήρα), έκκριση από τραύμα, αιμορραγία στη θέση τομής (συμπεριλαμβανομένου του αιματώματος στη θέση τομής), εγχειρητική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Μετατραυματική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές

* Δεν υπήρξαν περιστατικά γενικευμένου κνησμού στη CV185057 (μακροχρόνια πρόληψη ΦΘΕ).

† Ο όρος «Εγκεφαλική αιμορραγία» εμπεριέχει όλες τις ενδοκρανιακές ή τις ενδοραχιαίες αιμορραγίες (δηλαδή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αιμορραγία του κελύφους του φακοειδούς πυρήνα, της παρεγκεφαλίδας, ενδοκοιλιακή ή υποσκληρίδια αιμορραγία).

‡ Περιλαμβάνει την αναφυλακτική αντίδραση, την υπερευαισθησία σε φάρμακο και την υπερευαισθησία.

§ Περιλαμβάνει έντονη εμμηνορροϊκή αιμορραγία, αιμορραγία εντός του εμμηνορυσιακού κύκλου και κολπική αιμορραγία.

Η χρήση της απιξαμπάνης ενδέχεται να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο φανερής ή κρυφής αιμορραγίας από οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα θα ποικίλουν ανάλογα με την τοποθεσία και το βαθμό ή την επέκταση της αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

<u>Παιδιατρικός πληθυσμός</u>

Η ασφάλεια της απιξαμπάνης έχει εξετασθεί σε 1 κλινική μελέτη Φάσης I και σε 3 κλινικές μελέτες Φάσης II/III που συμπεριελάμβαναν 970 ασθενείς. Από τους ασθενείς αυτούς, 568 ασθενείς έλαβαν μία ή περισσότερες δόσεις απιξαμπάνης με μέση συνολική έκθεση 1, 24, 331 και 80 ημερών, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ανάλογα με το σωματικό βάρος τους δόσεις ενός κατάλληλου για την ηλικία σκευάσματος απιξαμπάνης.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας της απιξαμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως < 18 ετών ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων και ήταν γενικά συνεπές στις διάφορες παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν η επίσταξη και η μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία (βλ. Πίνακα 3 για το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και τις συχνότητες ανά ένδειξη).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρθηκαν συχνότερα σε σύγκριση με τους ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με απιξαμπάνη, αλλά στον ίδιο βαθμό συχνότητας με τους παιδιατρικούς ασθενείς στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας, επίσταξη (πολύ συχνή), μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία (πολύ συχνή), υπερευαισθησία και αναφυλαξία (συχνή), κνησμός (συχνή), υπόταση (συχνή), αιματοχεσία (συχνή), αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (συχνή), αλωπεκία (συχνή) και μετεγχειρητική αιμορραγία (συχνή). Η μόνη εξαίρεση ήταν η μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία, η οποία αναφέρθηκε ως συχνή στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Σε όλες τις περιπτώσεις, εκτός από μία, αναφέρθηκαν αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα χημειοθεραπεία για υποκείμενη κακοήθεια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες: στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 2132040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr, http://www.kitrinikarta.gr).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία της απιξαμπάνης ενδέχεται να προκαλέσει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Στην περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να διερευνηθεί η πηγή της αιμορραγίας. Θα πρέπει να εξεταστεί η έναρξη κατάλληλης θεραπείας, π.χ., χειρουργική αιμόσταση, η μετάγγιση φρέσκου παγωμένου πλάσματος ή η χορήγηση ενός παράγοντα αναστροφής για τους αναστολείς του παράγοντα Xa.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το από του στόματος χορηγούμενης απιξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα σε δόσεις των 50 mg ημερησίως για 3 έως 7 ημέρες (25 mg δύο φορές ημερησίως (bid) για 7 ημέρες ή 50 mg μια φορά ημερησίως (od) για 3 ημέρες) δεν επέφερε καμία κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα 2 και 6 ώρες μετά την κατάποση δόσης 20 mg απιξαμπάνης μείωσε τη μέση AUC της απιξαμπάνης κατά 50% και 27% αντίστοιχα και δεν είχε καμία επίδραση στη C_{max}. Η μέση ημίσεια ζωή της απιξαμπάνης μειώθηκε από 13,4 ώρες όταν η απιξαμπάνη χορηγήθηκε μεμονωμένα σε 5,3 ώρες και 4,9 ώρες αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ενεργός άνθρακας 2 και 6 ώρες μετά την απιξαμπάνη. Συνεπώς, η χορήγηση ενεργού άνθρακα θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με απιξαμπάνη ή της τυχαίας κατάποσης.

Η αιμοκάθαρση μείωσε την AUC της απιξαμπάνης κατά 14% σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), όταν χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση απιξαμπάνης 5 mg από το στόμα. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας με απιξαμπάνη.

Για καταστάσεις στις οποίες απαιτείται αναστροφή της αντιπηκτικής δραστικότητας, λόγω απειλητικής για τη ζωή ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας, είναι διαθέσιμος ένας παράγοντας αναστροφής για τους αναστολείς του παράγοντα Xa. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπυκνωμάτων του συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa. Η αναστροφή των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της απιξαμπάνης, όπως αποδείχτηκε από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, ήταν έκδηλη στο τέλος της έγχυσης και έφτασε στις αρχικές τιμές εντός 4 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης ενός PCC 4 παραγόντων με έγχυση 30 λεπτών σε υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση προϊόντων PCC 4 παραγόντων για την αναστροφή της αιμορραγίας σε άτομα που έχουν λάβει την απιξαμπάνη. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει εμπειρία ως προς τη χρήση ανασυνδυασμένου παράγοντα

VIIa σε άτομα που λαμβάνουν απιξαμπάνη. Θα μπορούσε να εξεταστεί η περίπτωση επαναχορήγησης ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να γίνει τιτλοποίηση ανάλογα με την εξέλιξη της αιμορραγίας.

Ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής (το andexanet alfa) ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του apixaban δεν έχει τεκμηριωθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (ανατρέξτε περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί επίσης η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, η χορήγηση συμπυκνωμένου συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η γνωμοδότηση ενός ειδικού σε θέματα πηκτικότητας στην περίπτωση μείζονος αιμορραγίας.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF02

Μηχανισμός δράσης

Η απιξαμπάνη είναι ένας ισχυρός, από του στόματος χορηγούμενος, αναστρέψιμος, άμεσος και ιδιαίτερα επιλεκτικός αναστολέας του ενεργού κέντρου του παράγοντα Xa. Δεν απαιτείται αντιθρομβίνη III για την αντιθρομβωτική δράση. Η απιξαμπάνη αναστέλλει τον ελεύθερο και τον δεσμευμένο στο θρόμβο παράγοντα Xa και τη δράση της προθρομβινάσης. Η απιξαμπάνη δεν έχει άμεσες επιδράσεις στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, αλλά αναστέλλει εμμέσα την προκαλούμενη από την θρομβίνη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Αναστέλλοντας τον παράγοντα Xa, η απιξαμπάνη προλαμβάνει τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβου. Προκλινικές μελέτες της απιξαμπάνης σε πειραματικά μοντέλα έχουν αποδείξει αντιθρομβωτική δραση στην πρόληψη της αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης σε προστατευτικές για την αιμόσταση δόσεις.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της απιξαμπάνης αντικατοπτρίζουν τον μηχανισμό δράσης του (αναστολή του FXa). Ως αποτέλεσμα της αναστολής του FXa, η απιξαμπάνη επιμηκύνει τους χρόνους σε εξετάσεις πήξης του αίματος όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT), το INR και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας. Δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της απιξαμπάνης. Στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, η απιξαμπάνη μείωσε το ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης, έναν δείκτη μέτρησης της παραγωγής θρομβίνης στο ανθρώπινο πλάσμα.

Έχει αποδειχθεί επίσης η δράση της απιξαμπάνης κατά του Παράγοντα Xa μέσω της μείωσης της ενζυμικής δράσης του Παράγοντα Xa σε πολλαπλά εμπορικά δείγματα κατά του Παράγοντα Xa, ωστόσο τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των δειγμάτων. Δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι διαθέσιμα μόνο για την Rotachrom® Heparin χρωμογόνο δοκιμασία. Η δράση κατά του Παράγοντα Xa παρουσιάζει μία στενή άμεση γραμμική σχέση με τη συγκέντρωση της απιξαμπάνης στο πλάσμα, η οποία φτάνει στις μέγιστες τιμές τη στιγμή των μέγιστων συγκεντρώσεων της απιξαμπάνης στο πλάσμα. Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης στο πλάσμα και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa είναι σχεδόν γραμμική σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων απιξαμπάνης.

Ο Πίνακας 4 παρακάτω δείχνει την προβλεπόμενη έκθεση σε σταθερή κατάσταση και τη δράση κατά του Παράγοντα Xa για κάθε ένδειξη σε ενήλικες. Σε ασθενείς που λαμβάνουν απιξαμπάνη για την πρόληψη της ΦΘΕ κατόπιν εγχείρησης αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, τα αποτελέσματα αποδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 1,6-φορές στα μέγιστα εώς ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν απιξαμπάνη για την πρόληψη

αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 1,7-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν απιξαμπάνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ ή για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 2,2-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα.

Πίνακας 4 Προβλεπόμενη έκθεση σε απιξαμπάνη σε σταθερή κατάσταση και δράση κατά του Παράγοντα Χα

	Apix. C_{max} (ng/mL)	**Apix. C_{min} (ng/mL)**	**Μέγιστη δράση apix. κατά του Παράγοντα Xa (IU/mL)**	**Ελάχιστη δράση apix. κατά του Παράγοντα Xa (IU/mL)**
	Διάμεσος [5th, 95th εκατοστημόριο]]			
Πρόληψη της ΦΘΕ: εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος				
2.5 mg δις ημερησίως	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής: ΜΒΚΜ				
2.5 mg δις ημερησίως *	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 mg δις ημερησίως	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)				
2.5 mg δις ημερησίως	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg δις ημερησίως	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg δις ημερησίως	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

*Πληθυσμός προσαρμοσμένης δόσης, βάσει 2 εκ των 3 κριτηρίων μείωσης δόσης στη μελέτη ARISTOTLE

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με απιξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντί Χα Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε απιξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων, π.χ., υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

<u>Παιδιατρικός πληθυσμός</u>

Οι παιδιατρικές μελέτες της απιξαμπάνης χρησιμοποίησαν τον προσδιορισμό απιξαμπάνης Υγρού Αντι-Xa STA®. Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν ότι η γραμμική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa (AXA) συνάδει με τη σχέση που έχει τεκμηριωθεί προηγουμένως στους ενήλικες. Αυτό ενισχύει τον τεκμηριωμένο μηχανισμό δράσης τ της απιξαμπάνης ως εκλεκτικού αναστολέα του Παράγοντα Xa.

Σε όλες τις βαθμίδες βάρους 9 έως ≥ 35 kg στη μελέτη CV185155, ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) AXA min και AXA max κυμάνθηκε μεταξύ 27,1 (22,2) ng/mL και 71,9 (17,3) ng/mL, που αντιστοιχεί σε γεωμετρικούς μέσους όρους (%CV) C_{minss} και C_{maxss} 30,3 (22) ng/mL και 80,8 (16,8) ng/mL. Οι εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε αυτά τα εύρη AXA με τη χρήση του παιδιατρικού δοσολογικού σχήματος ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν δόση απιξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Σε όλες τις βαθμίδες βάρους 6 έως ≥ 35 kg στη μελέτη CV185362ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) AXA min και AXA max κυμάνθηκε μεταξύ 67,1 (30,2) ng/mL και 213 (41,7) ng/mL, που αντιστοιχεί σε γεωμετρικούς μέσους όρους (%CV) C_{minss} και C_{maxss} 71,3 (61,3) ng/mL και 230 (39,5) ng/mL. Οι εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε αυτά τα εύρη AXA με τη χρήση του παιδιατρικού δοσολογικού

σχήματος ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν δόση απιξαμπάνης 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Σε όλες τις βαθμίδες βάρους 6 έως ≥ 35 kg στη μελέτη CV185325, ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) AXA min και AXA max κυμάνθηκε μεταξύ 47,1 (57,2) ng/mL και 146 (40,2) ng/mL, που αντιστοιχεί σε γεωμετρικούς μέσους όρους (%CV) C_{minss} και C_{maxss} 50 (54,5) ng/mL και 144 (36,9) ng/mL. Οι εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε αυτά τα εύρη AXA με τη χρήση του παιδιατρικού δοσολογικού σχήματος ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν δόση απιξαμπάνης 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Η προβλεπόμενη έκθεση σταθερής κατάστασης και η δραστικότητα κατά του παράγοντα Xa από τις παιδιατρικές μελέτες υποδηλώνει ότι η διακύμανση της κορυφής σταθερής κατάστασης από την κορυφή στην κατώτατη τιμή στις συγκεντρώσεις της απιξαμπάνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM)

Συνολικά 23.799 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα (ARISTOTLE: απιξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης, AVERROES: απιξαμπάνη έναντι ASA) συμπεριλαμβανομένων 11.927 που τυχαιοποιήθηκαν σε απιξαμπάνη. Το πρόγραμμα σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της απιξαμπάνης στην πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM) και έναν ή περισσότερους πρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως:

- προηγούμενο εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA)
- ηλικία ≥ 75 ετών
- υπέρταση
- σακχαρώδης διαβήτης
- συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία ≥ II κατά NYHA)

Μελέτη ARISTOTLE

Στη μελέτη ARISTOTLE, συνολικά 18.201 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά τυφλή θεραπεία με απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως (ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς [4,7%], βλ. παράγραφο 4.2) ή βαρφαρίνη (επιθυμητό εύρος INR 2,0-3,0), οι ασθενείς εκτέθηκαν στη δραστική ουσία της μελέτης για ένα μέσο χρονικό διάστημα 20 μηνών. Η μέση ηλικία ήταν 69,1 ετών, η μέση βαθμολογία CHADS2 ήταν 2,1 και το 18,9% των ασθενών είχαν προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Στη μελέτη, η απιξαμπάνη πέτυχε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στο κύριο καταληκτικό σημείο πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού ή ισχαιμικού) και συστηματικής εμβολής (βλ. Πίνακας 5) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Πίνακας 5 Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη ARISTOTLE

	Απιξαμπάνη N=9.120 n (%/έτος)	**Βαρφαρίνη N=9.081 n (%/έτος)**	**Αναλογία κινδύνου (95% CI)**	**τιμή p**
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0114
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο				

Ισχαιμικό ή μη προσδιορισμένο	162 (0.97)	175 (1.05)	0.92 (0.74, 1.13)	
Αιμορραγικό	40 (0.24)	78 (0.47)	0.51 (0.35, 0.75)	
Συστηματική εμβολή	15 (0.09)	17 (0.10)	0.87 (0.44, 1.75)	

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη βαρφαρίνης, το διάμεσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 66%.

Η απιξαμπάνη επέδειξε μείωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε όλα τα διαφορετικά επίπεδα του TTR του κέντρου. Εντός του υψηλότερου τεταρτημόριου του TTR σύμφωνα με το κεντρο, η αναλογία κινδύνου για την απιξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,73 (95% CI, 0,38, 1,40).

Εξετάστηκαν τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία μείζονος αιμορραγίας και θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας σε μία προκαθορισμένη στρατηγική ιεραρχικών δοκιμών για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου 1 στη μελέτη. Στατιστικά σημαντική ανωτερότητα επιτεύχθηκε επίσης στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία τόσο για τη μείζονα αιμορραγία όσο και για το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας (βλ. Πίνακας 6). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR, τα παρατηρούμενα οφέλη της απιξαμπάνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη αναφορικά με το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας μειώνονται.

Πίνακας 6 Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη ARISTOTLE

	Απιξαμπάνη N =9.088 n (%/έτος)	**Βαρφαρίνη N =9.052 n (%/έτος)**	**Αναλογία κινδύνου (95% CI)**	**τιμή p**
Αιμορραγικές εκβάσεις				
Μείζων* *	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	< 0.0001
Θανατηφόρο	10 (0.06)	37 (0.24)		
Ενδοκράνια	52 (0.33)	122 (0.80)		
Μείζων + ΚΣΜΜ	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61, 0.75)	< 0.0001
Όλες	2356 (18.1)	3060 (25.8)	0.71 (0.68, 0.75)	< 0.0001
Λοιπά καταληκτικά σημεία				
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	603 (3.52)	669 (3.94)	0.89 (0.80, 1.00)	0.0465
Έμφραγμα μυοκαρδίου	90 (0.53)	102 (0.61)	0.88 (0.66, 1.17)	

* Η μείζων αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH).

Στη μελέτη ARISTOTLE, το συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν 1,8% για την απιξαμπάνη και 2,6% για τη βαρφαρίνη.

Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της βαθμολογίας CHADS2, της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και του διαβήτη ήταν σύμφωνες με τις κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη μελέτη.

Η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού και της αιμορραγίας του ορθού) ήταν 0,76%/έτος με απιξαμπάνη και 0,86%/έτος με βαρφαρίνη.

Τα αποτελέσματα για τη μείζονα αιμορραγία για τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της βαθμολογίας CHADS2, της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή

παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και του διαβήτη ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη μελέτη.

Μελέτη AVERROES

Στη μελέτη AVERROES συνολικά 5.598 ενήλικες ασθενείς που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ακατάλληλοι να λάβουν θεραπεία με VKA τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως (ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς [6,4%], βλ. παράγραφο 4.2) ή ASA. Το ASA χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως σε δόση 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), ή 324 mg (6,6%) σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς εκτέθηκαν στη δραστική ουσία της μελέτης για ένα μέσο χρονικό διάστημα 14 μηνών. Η μέση ηλικία ήταν 69,9 ετών, η μέση βαθμολογία CHADS2 ήταν 2,0 και το 13,6% των ασθενών είχαν προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Στους συχνούς λόγους ακαταλληλότητας για θεραπεία με VKA στη μελέτη AVERROES περιλαμβάνονταν τα παρακάτω: η λήψη μετρήσεων του INR στα ζητούμενα διαστήματα ήταν αδύνατη/απίθανη (42,6%), ο ασθενής αρνήθηκε θεραπεία με VKA (37,4%), βαθμολογία CHADS2 = 1 και ο γιατρός δεν συνέστησε VKA (21,3%), αναξιοπιστία ασθενούς ως προς την τήρηση των οδηγιών των φαρμακευτικών προϊόντων VKA (15,0%), και δυσκολία/αναμενόμενη δυσκολία στην επικοινωνία με τον ασθενή σε περίπτωση επείγουσας αλλαγής της δόσης (11,7%).

Η μελέτη AVERROES διακόπηκε πρώιμα βάσει σύστασης από την ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων λόγω σαφών ενδείξεων μείωσης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής με ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας.

Στη μελέτη AVERROES, το συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,5% για την απιξαμπάνη και 1,3% για το ASA.

Στη μελέτη, η απιξαμπάνη πέτυχε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού ή ισχαιμικού ή μη προσδιορισμένου) ή συστηματικής εμβολής (βλ. Πίνακας 7) σε σύγκριση με το ASA.

Πίνακας 7 Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη AVERROES

	Απιξαμπάνη N = 2.807 n (%/έτος)	**ASA N = 2.791 n (%/έτος)**	**Αναλογία κινδύνου (95% CI)**	**τιμή p**
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή *	51 (1.62)	113 (3.63)	0.45 (0.32, 0.62)	<0.0001
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο				
Ισχαιμικό ή μη προσδιορισμένο	43 (1.37)	97 (3.11)	0.44 (0.31, 0.63)	
Αιμορραγικό	6 (0.19)	9 (0.28)	0.67 (0.24, 1.88)	
Συστηματική εμβολή	2 (0.06)	13 (0.41)	0.15 (0.03, 0.68)	
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή, έμφραγμα μυοκαρδίου, ή θάνατος αγγειακής αιτιολογίας *†	132 (4.21)	197 (6.35)	0.66 (0.53, 0.83)	0.003
Έμφραγμα μυοκαρδίου	24 (0.76)	28 (0.89)	0.86 (0.50, 1.48)	
Θάνατος αγγειακής αιτιολογίας	84 (2.65)	96 (3.03)	0.87 (0.65, 1.17)	
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας †	111 (3.51)	140 (4.42)	0.79 (0.62, 1.02)	0.068

* Αξιολογήθηκε με βάση τη στρατηγική διαδοχικών ελέγχων που σχεδιάστηκε για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου Ι στη μελέτη.
† Δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας μεταξύ της απιξαμπάνης και του ASA (βλ. Πίνακας 8).

Πίνακας 8 Αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη AVERROES

	Απιξαμπάνη N =2,798 n(%/έτος)	**ASA N = 2,780 n (%/έτος)**	**Αναλογία κινδύνου (95%CI)**	**τιμή p**
Μείζον*	45 (1.41)	29 (0.92)	1.54 (0.96, 2.45)	0.0716
Θανατηφόρο, n	5 (0.16)	5 (0.16)		
Ενδοκρανιακό, n	11 (0.34)	11 (0.35)		
Μείζον+ ΚΣΜΜ†	140 (4.46)	101 (3.24)	1.38 (1.07, 1.78)	0.0144
Όλα	325 (10.85)	250 (8.32)	1.30 (1.10, 1.53)	0.0017

* Η μείζων αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH).
† Κλινικά σημαντικό, μη μείζον

Ασθενείς με ΜΒΚΜ με ΟΣΣ ή/και που υποβάλλονται σε PCI

Η μελέτη AUGUSTUS, μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη με παραγοντικό σχεδιασμό 2 επί 2 ενέταξε 4.614 ενήλικες ασθενείς με ΜΒΚΜ οι οποίοι είχαν ΟΣΣ (43%) ή/και είχαν υποβληθεί σε PCI (56%). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με αναστολέα του P2Y12 (κλοπιδογρέλη: 90,3%) που συνταγογραφήθηκε σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο φροντίδας.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για έως και 14 ημέρες μετά το ΟΣΣ ή/και την PCI στη λήψη apixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως (2,5 mg δύο φορές ημερησίως, εάν ο ασθενής πληρούσε δύο ή περισσότερα κριτήρια για τη μείωση της δόσης. Το 4,2% έλαβε χαμηλότερη δόση) ή VKA και είτε ASA (81 mg μία φορά ημερησίως) είτε εικονικό φάρμακο. Η μέση ηλικία ήταν τα 69,9 έτη, το 94% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν είχε βαθμολογία CHA2DS2-VASc > 2, ενώ το 47% είχε βαθμολογία HAS-BLED > 3. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη VKA, το ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 56%, με το 32% του χρόνου χαμηλότερα από το TTR και το 12% υψηλότερα από το TTR.

Ο κύριος σκοπός της μελέτης AUGUSTUS ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας, με κύριο καταληκτικό σημείο τη μείζονα αιμορραγία κατά ISTH ή την ΚΣΜΜ αιμορραγία. Στη σύγκριση του apixaban έναντι του VKA, το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH ή της ΚΣΜΜ αιμορραγίας στον μήνα 6 παρουσιάστηκε σε 241 (10,5%) και 332 (14,7%) ασθενείς στο σκέλος apixaban και στο σκέλος VKA, αντίστοιχα (HR=0,69, 95% CI: 0,58, 0,82, αμφίπλευρο p<0,0001 για τη μη κατωτερότητα και p<0,0001 για την ανωτερότητα). Για τον VKA, πρόσθετες αναλύσεις με τη χρήση υποομάδων ανά TTR κατέδειξαν ότι το υψηλότερο ποσοστό αιμορραγιών συσχετιζόταν με το χαμηλότερο τεταρτημόριο του TTR. Το ποσοστό αιμορραγιών ήταν παρόμοιο μεταξύ του apixaban και του υψηλότερου τεταρτημορίου του TTR.

Στη σύγκριση ASA έναντι εικονικού φαρμάκου, το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH ή της ΚΣΜΜ αιμορραγίας στον μήνα 6 παρουσιάστηκε σε 367 (16,1%) και σε 204 (9,0%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2.23, αμφίπλευρο p<0,0001).

Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με apixaban, μείζονα ή ΚΣΜΜ αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 157 (13,7%) και σε 84 (7,4%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με VKA, μείζονα ή ΚΣΜΜ αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 208 (18,5%) και σε 122 (10,8%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Οι άλλες επιδράσεις της θεραπείας αξιολογήθηκαν ως δευτερεύον σκοπός της μελέτης, με σύνθετα καταληκτικά σημεία.

Στη σύγκριση του apixaban έναντι του VKA, το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή της νέας νοσηλείας παρουσιάστηκε σε 541 (23,5%) και σε 632 (27,4%) ασθενείς στο σκέλος apixaban και στο σκέλος VKA, αντίστοιχα. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή του ισχαιμικού επεισοδίου (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση της ενδοπρόθεσης ή επείγουσα επαναγγείωση) παρουσιάστηκε σε 170 (7,4%) και 182 (7,9%) ασθενείς στο σκέλος apixaban και στο σκέλος VKA, αντίστοιχα.

Στη σύγκριση του ASA έναντι του εικονικού φαρμάκου, το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή της νέας νοσηλείας παρουσιάστηκε σε 604 (26,2%) και σε 569 (24,7%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή του ισχαιμικού επεισοδίου (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση της ενδοπρόθεσης ή επείγουσα επαναγγείωση) παρουσιάστηκε σε 163 (7,1%) και σε 189 (8,2%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η μελέτη EMANATE, μια πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, συμπεριέλαβε 1.500 ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για λιγότερες από 48 ώρες και είχε προγραμματιστεί να υποβληθούν σε καρδιομετατροπή για ΜΒΚΜ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε απιξαμπάνη ή ηπαρίνη και/ή VKA για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Πραγματοποιήθηκε ηλεκτρική και/ή φαρμακολογική καρδιομετατροπή μετά από τουλάχιστον 5 δόσεις απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως [ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)] ή τουλάχιστον 2 ώρες μετά από δόση φόρτισης 10 mg [ή δόση φόρτισης 5 mg σε επιλεγμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)], εάν απαιτείται πρωιμότερη καρδιομετατροπή. Στην ομάδα της απιξαμπάνης, 342 ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης (331 ασθενείς έλαβαν τη δόση των 10 mg και 11 ασθενείς έλαβαν τη δόση των 5 mg).

Δεν παρουσιάστηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (0%) στην ομάδα της απιξαμπάνης (n = 753), ενώ παρουσιάστηκαν 6 (0,80%) αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA [n = 747, σχετικός κίνδυνος (RR) 0,00, 95% CI 0,00, 0,64]. Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας προκλήθηκε σε 2 ασθενείς (0,27%) στην ομάδα της απιξαμπάνης και σε 1 ασθενή (0,13%) στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα συστηματικής εμβολής.

Συμβάντα μείζονος αιμορραγίας και κλινικά σημαντικής μη μείζονος (ΚΣΜΜ) αιμορραγίας προκλήθηκαν σε 3 (0,41%) και 11 (1,50%) ασθενείς, αντίστοιχα, στην ομάδα της απιξαμπάνης, σε σύγκριση με 6 (0,83%) και 13 (1,80%) ασθενείς στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA.

Αυτή η διερευνητική μελέτη κατέδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας με απιξαμπάνη και ηπαρίνη και/ή VKA, στο πλαίσιο της καρδιομετατροπής.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)

Το κλινικό πρόγραμμα (AMPLIFY: απιξαμπάνη έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης, AMPLIFY-EXT: απιξαμπάνη έναντι εικονικού φαρμάκου) σχεδιάστηκε ώστε να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της απιξαμπάνης για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ (AMPLIFY), και για την παρατεταμένη θεραπεία για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από 6 έως 12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής για ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ (AMPLIFY-EXT). Και οι δύο μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλές, πολυεθνικές δοκιμές σε ασθενείς με συμπτωματική εγγύς ΕΒΦΘ ή συμπτωματική ΠΕ. Όλα τα κύρια καταληκτικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη, τυφλοποιημένη επιτροπή.

Μελέτη AMPLIFY

Στη μελέτη AMPLIFY συνολικά 5.395 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με απιξαμπάνη 10 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από απιξαμπάνη 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες, ή σε θεραπεία με ενοξαπαρίνη 1 mg/kg χορηγούμενη υποδόρια δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 5 ημέρες (μέχρι INR 2) και βαρφαρίνη (επιθυμητό εύρος INR 2,0-3.0) χορηγούμενη από στόματος για 6 μήνες.

Η μέση ηλικία ήταν τα 56,9 έτη και το 89,8% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε απρόκλητα επεισόδια ΦΘΕ.

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη βαρφαρίνης, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (INR 2,0-3,0) ήταν 60,9. Η απιξαμπάνη έδειξε να μειώνει τα ποσοστά υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ ή θανάτου σχετιζόμενου με ΦΘΕ σε όλα τα διαφορετικά επίπεδα του TTR του κέντρου. Εντός του υψηλότερου τεταρτημόριου του TTR σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου για την απιξαμπάνη έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ήταν 0,79 (95% CI, 0,39, 1,61).

Στη μελέτη, η απιξαμπάνη καταδείχθηκε ως μη κατώτερο της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης στο συνδυασμένο κύριο καταληκτικό σημείο τεκμηριωμένης υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ (μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ ή μη θανατηφόρος ΠΕ) ή σχετιζόμενου με ΦΘΕ θανάτου (βλ. Πίνακας 9).

Πίνακας 9 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη μελέτη AMPLIFY

	Απιξαμπάνη N=2,609 n (%)	**Ενοξαπαρίνη/Βαρφαρίνη N=2,635 n (%)**	**Σχετικός κίνδυνος (95% CI)**
ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	59 (2.3)	71 (2.7)	0.84 (0.60, 1.18)*
ΕΒΦΘ	20 (0.7)	33 (1.2)	
ΠΕ	27 (1.0)	23 (0.9)	
Θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	12 (0.4)	15 (0.6)	
ΦΘΕ ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	84 (3.2)	104 (4.0)	0.82 (0.61, 1.08)
ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο	61 (2.3)	77 (2.9)	0.80 (0.57, 1.11)
ΦΘΕ, θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία	73 (2.8)	118 (4.5)	0.62 (0.47, 0.83)

* Μη κατώτερο σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη (τιμή p <0,0001)

Η αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης στην αρχική θεραπεία της ΦΘΕ ήταν σταθερή μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία για ΠΕ [σχετικός κίνδυνος 0,9, 95% CI (0,5, 1,6)] ή ΕΒΦΘ [σχετικός κίνδυνος 0,8, 95% CI (0,5, 1,3)]. Η αποτελεσματικότητα σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων ηλικίας, φύλου, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), νεφρικής λειτουργίας, έκτασης του δείκτη ΠΕ, θέσης του θρόμβου ΕΒΦΘ και προηγούμενης παρεντερικής χρήσης ηπαρίνης, ήταν γενικά σταθερή.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία. Στη μελέτη, η απιξαμπάνη ήταν στατιστικά ανώτερο της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας [σχετικός κίνδυνος 0,31, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (0,17, 0,55), τιμή P <0,0001] (βλ. Πίνακας 10).

Πίνακας 10 Αποτελέσματα ως προς την αιμορραγία στη μελέτη AMPLIFY

	Απιξαμπάνη N=2,676 n (%)	**Ενοξαπαρίνη/Βαρφαρίνη N=2,689 n (%)**	**Σχετικός κίνδυνος (95% CI)**
Μείζων	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55)
Μείζων + ΚΣΜΜ	115 (4.3)	261 (9.7)	0.44 (0.36, 0.55)
Ελάσσων	313 (11.7)	505 (18.8)	0.62 (0.54, 0.70)

Όλες	402 (15.0)	676 (25.1)	0.59 (0.53, 0.66)

Τα ποσοστά τεκμηριωμένης μείζονος αιμορραγίας και ΚΣΜΜ αιμορραγίας σε οποιοδήποτε ανατομικό σημείο ήταν γενικά χαμηλότερα στην ομάδα της απιξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης. Τεκμηριωμένη μείζων αιμορραγία από το γαστρεντερικό κατά ISTH παρουσιάστηκε σε 6 (0,2%) ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με απιξαμπάνη και σε 17 (0,6%) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη.

Μελέτη AMPLIFY-EXT

Στη μελέτη AMPLIFY-EXT συνολικά 2.482 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με απιξαμπάνη 2,5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως, απιξαμπάνη 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως ή με εικονικό φάρμακο για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση 6 έως 12 μηνών αρχικής αντιπηκτικής αγωγής. Από αυτούς, 836 ασθενείς (33,7%) συμμετείχαν στη μελέτη AMPLIFY πριν την εγγραφή τους στη μελέτη AMPLIFY-EXT.

Η μέση ηλικία ήταν 56,7 έτη και το 91,7% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε απρόκλητα επεισόδια ΦΘΕ.

Στη μελέτη, και οι δύο δόσεις απιξαμπάνη ήταν στατιστικά ανώτερες του εικονικού φαρμάκου ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο συμπτωματικής υποτροπιάζουσας ΦΘΕ (μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ ή μη θανατηφόρος ΠΕ) ή θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας (βλ. Πίνακας 11).

Πίνακας 11 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη μελέτη AMPLIFY-EXT

	Απιξαμπάνη	**Απιξαμπάνη**	**Εικονικό φάρμακο**	**Σχετικός κίνδυνος (95% CI)**	
	2.5 mg (N=840)	**5.0 mg (N=813)**	**(N=829)**	**Apix 2.5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου**	**Apix 5.0 mg έναντι εικονικού φαρμάκου**
	n (%)				
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	19 (2.3)	14 (1.7)	77 (9.3)	0.24 (0.15, 0.40)¥	0.19 (0.11, 0.33)¥
ΕΒΦΘ*	6 (0.7)	7 (0.9)	53 (6.4)		
ΠΕ*	7 (0.8)	4 (0.5)	13 (1.6)		
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	6 (0.7)	3 (0.4)	11 (1.3)		
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	14 (1.7)	14 (1.7)	73 (8.8)	0.19 (0.11, 0.33)	0.20 (0.11, 0.34)
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο	14 (1.7)	14 (1.7)	76 (9.2)	0.18 (0.10, 0.32)	0.19 (0.11, 0.33)
Μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ†	6 (0.7)	8 (1.0)	53 (6.4)	0.11 (0.05, 0.26)	0.15 (0.07, 0.32)
Μη θανατηφόρος ΠΕ†	8 (1.0)	4 (0.5)	15 (1.8)	0.51 (0.22, 1.21)	0.27 (0.09, 0.80)

Θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	2 (0.2)	3 (0.4)	7 (0.8)	0.28 (0.06, 1.37)	0.45 (0.12, 1.71)

¥ τιμή p < 0.0001
* Για ασθενείς με περισσότερα από ένα συμβάντα να συμβάλλουν στο σύνθετο καταληκτικό σημείο, αναφέρθηκε μόνο το πρώτο συμβάν (π.χ. εάν ένας συμμετέχων παρουσίασε ΕΒΦΘ και στη συνέχεια ΠΕ, αναφέρθηκε μόνο η ΕΒΦΘ)
† Κάθε συμμετέχων μεμονωμένα μπορούσε να παρουσιάσει περισσότερα από ένα συμβάντα και να αντιπροσωπευθεί και στις δύο ταξινομήσεις

Η αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης στην πρόληψη υποτροπής μιας ΦΘΕ διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων ηλικίας, φύλου, ΔΜΣ και νεφρικής λειτουργίας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Στη μελέτη, η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας και για τις δύο δόσεις απιξαμπάνη δεν ήταν στατιστικά διαφορετική από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας + ΚΣΜΜ, ελάσσονος αιμορραγίας και όλων των αιμορραγιών μεταξύ των ομάδων απιξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακας 12).

Πίνακας 12 Αποτελέσματα ως προς την αιμορραγία στη μελέτη AMPLIFY-EXT

	Απιξαμπάνη	Απιξαμπάνη	Εικονικό φάρμακο	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2.5 mg vs. Placebo	Apix 5.0 mg vs. Placebo
	n (%)				
Μείζων	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49 (0.09, 2.64)	0.25 (0.03, 2.24)
Μείζων + ΚΣΜΜ	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20 (0.69, 2.10)	1.62 (0.96, 2.73)
Ελάσσων	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)	1.26 (0.91, 1.75)	1.70 (1.25, 2.31)
Όλες	94 (11.2)	121 (14.9)	74 (9.0)	1.24 (0.93, 1.65)	1.65 (1.26, 2.16)

Τεκμηριωμένη αιμορραγία από το γαστρεντερικό κατά ISTH παρουσιάστηκε σε 1 (0,1%) ασθενή που έλαβε θεραπεία με απιξαμπάνη στη δόση των 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε κανέναν ασθενή στη δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και σε 1 (0,1%) ασθενή που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως < 18 ετών

Η μελέτη CV185325 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ενεργά ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη της απιξαμπάνης για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Αυτή η περιγραφική μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας συμπεριέλαβε 217 παιδιατρικούς ασθενείς που χρειάζονταν αντιπηκτική θεραπεία για ΦΘΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΦΘΕ: 137 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 1 (12 έως < 18 ετών), 44 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 2 (2 έως < 12 ετών), 32 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 3 (28 ημερών έως < 2 ετών) και 4 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 4 γέννηση έως < 28 ημερών). Το συμβάν αναφοράς ΦΘΕ επιβεβαιώθηκε με απεικόνιση και εκτιμήθηκε ανεξάρτητα. Πριν από την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με καθιερωμένη θεραπεία για έως και 14 ημέρες [η μέση διάρκεια (SD) της θεραπείας με αντιπηκτική αγωγή με καθιερωμένη θεραπεία πριν από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης ήταν 4,8 (2,5)

ημέρες και το 92,3% των ασθενών ξεκίνησε ≤ 7 ημέρες]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε ένα κατάλληλο για την ηλικία σκεύασμα απιξαμπάνης (δόσεις προσαρμοσμένες ανάλογα με το σωματικό βάρος ισοδύναμες με δόση εφόδου 10 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες ακολουθούμενες από 5 mg δύο φορές ημερησίως στους ενήλικες) ή στην καθιερωμένη θεραπεία. Για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως < 18 ετών, η καθιερωμένη θεραπεία περιελάμβανε ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ), μη κλασματοποιημένες ηπαρίνες (ΜΚΗ) ή ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA). Για ασθενείς ηλικίας 28 ημερών έως < 2 ετών, η καθιερωμένη θεραπεία περιορίζοταν σε ηπαρίνες (ΜΚΗ ή ΗΧΜΒ). Η κύρια φάση θεραπείας διάρκεσε 42 έως 84 ημέρες για τους ασθενείς ηλικίας < 2 ετών και 84 ημέρες στους ασθενείς ηλικίας > 2 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας 28 ημερών έως < 18 ετών που τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη απιξαμπάνης είχαν την επιλογή να συνεχίσουν τη θεραπεία του απιξαμπάνης για 6 έως 12 επιπλέον εβδομάδες στη φάση επέκτασης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο σημείο όλων των απεικονιστικά επιβεβαιωμένων και τεκμηριωμένων συμπτωματικών και ασυμπτωματικών υποτροπιαζόντων συμβάντων ΦΘΕ και των θανάτων που σχετίζονταν με ΦΘΕ. Κανένας ασθενής σε καμία από τις ομάδες θεραπείας δεν είχε θάνατο σχετιζόμενο με ΦΘΕ. Συνολικά 4 (2,8%) ασθενείς στην ομάδα απιξαμπάνης και 2 (2,8%) ασθενείς στην ομάδα καθιερωμένης θεραπείας είχαν τουλάχιστον 1 τεκμηριωμένο συμπτωματικό ή ασυμπτωματικό υποτροπιάζον συμβάν ΦΘΕ.

Το διάμεσο εύρος της έκθεσης σε 143 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο σκέλος της απιξαμπάνης ήταν 84,0 ημέρες. Η έκθεση υπερέβη τις 84 ημέρες σε 67 (46,9%) ασθενείς. Το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ασφάλειας μείζονος και ΚΣΜΜ αιμορραγίας παρατηρήθηκε σε 2 (1,4%) ασθενείς που λάμβαναν απιξαμπάνης έναντι 1 (1,4%) ασθενούς που έλαβε καθιερωμένη θεραπεία, με RR 0,99 (95% CI 0,1, 10,8). Σε όλες τις περιπτώσεις, επρόκειτο για ΚΣΜΜ αιμορραγίες. Ελλάσων αιμορραγία αναφέρθηκε σε 51 (35,7%) ασθενείς στην ομάδα της απιξαμπάνης και 21 (29,6%) ασθενείς στην ομάδα της καθιερωμένης θεραπείας, με RR 1,19 (95% CI 0,8, 1,8).

Μείζων αιμορραγία ορίστηκε ως αιμορραγία που πληροί ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια: α (i) θανατηφόρα αιμορραγία, (ii) κλινικά εμφανής αιμορραγία σχετιζόμενη με μια μείωση στην αιμοσφαιρίνη (Hgb) κατά τουλάχιστον 20 g/L (2 g/dL) σε μία περίοδο 24 ωρών, (iii) αιμορραγία η οποία είναι οπισθοπεριτοναϊκή, πνευμονική, ενδοκρανιακή ή κατά τα άλλα αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα και (iv) αιμορραγία που απαιτεί χειρουργική επέμβαση σε χειρουργική αίθουσα (συμπεριλαμβανομένης της επεμβατικής ακτινολογίας).

ΚΣΜΜ αιμορραγία ορίστηκε ως η αιμορραγία που πληροί ένα ή και τα δύο από τα ακόλουθα: (i) εμφανής αιμορραγία για την οποία χορηγείται προϊόν αίματος και η οποία δεν αποδίδεται άμεσα στην υποκείμενη ιατρική κατάσταση του ατόμου και (ii) αιμορραγία που απαιτεί ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση για την αποκατάσταση της αιμόστασης, εκτός χειρουργικής αίθουσας.

Ελάσσων αιμορραγία ορίστηκε ως κάθε εμφανής ή μακροσκοπική ένδειξη αιμορραγίας που δεν πληροί τα παραπάνω κριτήρια είτε για μείζονα αιμορραγία είτε για κλινικά σχετιζόμενη, μη μείζονα αιμορραγία. Η εμμηνορροϊκή αιμορραγία ταξινομήθηκε ως έλασσον αιμορραγικό συμβάν παρά ως κλινικά σχετιζόμενο μη μείζον.

Σε 53 ασθενείς που εισήλθαν στη φάση επέκτασης και έλαβαν θεραπεία με απιξαμπάνη, δεν αναφέρθηκε κανένα συμβάν συμπτωματικής και ασυμπτωματικής υποτροπιάζουσας ΦΘΕ ή θνησιμότητας σχετιζόμενης με ΦΘΕ. Κανένας ασθενής στη φάση επέκτασης δεν παρουσίασε ένα τεκμηριωμένο μείζον αιμορραγικό συμβάν ή ένα αιμορραγικό συμβάν ΚΣΜΜ. Οχτώ (8/53, 15,1%) ασθενείς στη φάση επέκτασης παρουσίασαν ελάσσονα αιμορραγικά συμβάντα.

Υπήρξαν 3 θάνατοι στην ομάδα απιξαμπάνης και 1 θάνατος στην ομάδα καθιερωμένης θεραπείας, οι οποίοι αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή ως μη σχετιζόμενοι με τη θεραπεία. Κανένας από αυτούς τους θανάτους δεν οφειλόταν σε ΦΘΕ ή σε αιμορραγικό συμβάν σύμφωνα με την τεκμηρίωση που διενεργήθηκε από την ανεξάρτητη επιτροπή τεκμηρίωσης συμβάντων.

Η βάση δεδομένων ασφάλειας για την απιξαμπάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στη Μελέτη CV185325 για τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ, η οποία συμπληρώνεται από τη μελέτη PREVAPIX-ALL και τη μελέτη SAXOPHONE για την πρωτογενή

προφύλαξη της ΦΘΕ, καθώς και από τη μελέτη CV185118 για τη χορήγηση εφάπαξ δόσης. Περιλαμβάνει 970 παιδιατρικούς ασθενείς, 568 από τους οποίους έλαβαν απιξαμπάνη.

Δεν υπάρχει εγκεκριμένη παιδιατρική ένδειξη για την πρωτογενή προφύλαξη της ΦΘΕ.

Πρόληψη ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ή λεμφοβλαστικό λέμφωμα (ΟΛΛ, ΛΛ)

Στη μελέτη PREVAPIX-ALL, συνολικά 512 ασθενείς ηλικίας ≥1 έως <18 ετών νεοδιαγνωσμένοι με ΟΛΛ ή ΛΛ, οι οποίοι υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία εφόδου συμπεριλαμβανομένης ασπαραγινάσης μέσω μιας μόνιμης συσκευής κεντρικής φλεβικής πρόσβασης, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 με ανοικτής επισήμανσης θρομβοπροφυλακτική αγωγή με apixaban ή την καθιερωμένη θεραπεία (χωρίς συστηματική αντιπηκτική αγωγή). Το apixaban χορηγήθηκε σύμφωνα με ένα σχήμα σταθερής δόσης, σε βαθμίδες σύμφωνα με το σωματικό βάρος, σχεδιασμένο για την απόδοση εκθέσεων συγκρίσιμων με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες που έχουν λάβει 2,5 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. Πίνακας 13). Το apixaban παρασχέθηκε με τη μορφή δισκίου 2,5 mg, δισκίου 0,5 mg ή πόσιμου διαλύματος 0,4 mg/mL. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο σκέλος του apixaban ήταν 25 ημέρες.

Πίνακας 13 Δοσολογία apixaban στη μελέτη PREVAPIX-ALL

Εύρος βάρους	**Χρονοδιάγραμμα δόσης**
6 έως <10,5 kg	0,5 mg δύο φορές την ημέρα
10,5 έως <18 kg	1 mg δύο φορές την ημέρα
18 έως <25 kg	1,5 mg δύο φορές την ημέρα
25 έως <35 kg	2 mg δύο φορές την ημέρα
≥35 kg	2,5 mg δύο φορές την ημέρα

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ένα σύνθετο αποτέλεσμα τεκμηριωμένης συμπτωματικής και ασυμπτωματικής μη θανατηφόρας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής, θρόμβωσης του εγκεφαλικού φλεβικού κόλπου και θανάτου σχετιζόμενου με φλεβική θρομβοεμβολή. Η επίπτωση του κύριου καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας ήταν 31 (12,1%) στο σκέλος του apixaban έναντι 45 (17,6%) στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Η μείωση του σχετικού κινδύνου δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο.

Τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας τεκμηριώθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH. Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας, η μείζων αιμορραγία, παρουσιάστηκε στο 0,8% των ασθενών στο κάθε σκέλος θεραπείας. Αιμορραγία ΚΣΜΜ παρουσιάστηκε σε 11 ασθενείς (4,3%) στο σκέλος του apixaban και σε 3 ασθενείς (1,2%) στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Το συνηθέστερο συμβάν ΚΣΜΜ που συνέβαλε στη διαφορά της θεραπείας ήταν η ήπιας έως μέτριας βαρύτητας επίσταξη. Συμβάντα ήπιας αιμορραγίας παρουσιάστηκαν σε 37 ασθενείς στο σκέλος του apixaban (14,5%) και σε 20 ασθενείς (7,8%) στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας.

Πρόληψη θρομβοεμβολής (ΤΕ) σε παιδιατρικούς ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη καρδιακή νόσο

Η SAXOPHONE ήταν μια τυχαιοποιημένη 2:1 ανοικτή, πολυκεντρική, συγκριτική μελέτη σε ασθενείς ηλικίας 28 ημερών έως <18 ετών με συγγενή ή επίκτητη καρδιακή νόσο που χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή. Οι ασθενείς έλαβαν είτε apixaban είτε την καθιερωμένη θρομβοπροφυλακτική αγωγή με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Το apixaban χορηγήθηκε σύμφωνα με ένα σχήμα σταθερής δόσης, σε βαθμίδες σύμφωνα με το σωματικό βάρος, σχεδιασμένο για την απόδοση εκθέσεων συγκρίσιμων με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες που έχουν λάβει μια δόση 5 mg δύο φορές την ημέρα (βλ.Πίνακας 14). Το apixaban παρασχέθηκε με τη μορφή δισκίου 5 mg, δισκίου 0,5 mg ή πόσιμου διαλύματος 0,4 mg/mL. Η μέση διάρκεια έκθεσης στο σκέλος του apixaban ήταν 331 ημέρες.

Πίνακας 14 Δοσολογία apixaban στη μελέτη SAXOPHONE

Εύρος βάρους	Χρονοδιάγραμμα δόσης
6 έως <9 kg	1 mg δύο φορές την ημέρα
9 έως <12 kg	1,5 mg δύο φορές την ημέρα
12 έως <18 kg	2 mg δύο φορές την ημέρα
18 έως <25 kg	3 mg δύο φορές την ημέρα
25 έως <35 kg	4 mg δύο φορές την ημέρα

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας, ένα σύνθετο αποτέλεσμα από τεκμηριωμένη, οριζόμενη με βάση την ISTH, μείζονα και ΚΣΜΜ αιμορραγία, παρουσιάστηκε σε 1 (0,8%) από τους 126 ασθενείς στο σκέλος του apixaban και σε 3 (4,8%) από τους 62 ασθενείς στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ασφάλειας των τεκμηριωμένων μειζόνων, ΚΣΜΜ και του συνόλου των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν παρόμοια σε επίπτωση και στα δύο σκέλη θεραπείας. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας της διακοπής του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος, μη ανεκτικότητας ή αιμορραγίας αναφέρθηκε σε 7 (5,6%) συμμετέχοντες στο σκέλος του apixaban και σε 1 (1,6%) συμμετέχοντα στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε οποιοδήποτε από τα σκέλη θεραπείας. Δεν υπήρξε κανένας θάνατος σε οποιοδήποτε από τα σκέλη θεραπείας.

Αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε προοπτικά για την περιγραφική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια λόγω της αναμενόμενης χαμηλής επίπτωσης εμφάνισης ΘΕ και αιμορραγικών επεισοδίων σε αυτόν τον πληθυσμό. Λόγω της παρατηρηθείσας χαμηλής επίπτωσης ΘΕ στη μελέτη αυτή, δεν κατέστη δυνατή η οριστική αξιολόγηση του οφέλους έναντι του κινδύνου.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zekuis 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη φλεβική και την αρτηριακή εμβολή και θρόμβωση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε ενήλικες, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της απιξαμπάνης είναι περίπου 50% για δόσεις μέχρι 10 mg. Η απιξαμπάνη απορροφάται γρήγορα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 3 έως 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Η πρόσληψη με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη C_{max} της απιξαμπάνης στη δόση των 10 mg. Η απιξαμπάνη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Η απιξαμπάνη επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική με τις δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της έκθεσης για τις από του στόματος χορηγούμενες δόσεις μέχρι 10 mg. Σε δόσεις ≥ 25 mg την απιξαμπάνη επιδεικνύει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διάλυση με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα. Οι παράμετροι έκθεσης στην απιξαμπάνη παρουσιάζουν χαμηλή έως μέτρια μεταβλητότητα, η οποία αποτυπώνεται στην μεταξύ των ασθενών και εντός των ασθενών μεταβλητότητα της τάξης του ~20% CV και ~30% CV, αντίστοιχα.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg απιξαμπάνη ως εναιώρημα 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 ml νερού, η έκθεση στο φάρμακο ήταν συγκρίσιμη με την έκθεση μετά τη χορήγηση από το στόμα 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg απιξαμπάνη υπό μορφή 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 g πολτού μήλου, οι τιμές C_{max} και AUC ήταν 21% και 16% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Η μείωση της έκθεσης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου απιξαμπάνη των 5 mg ως εναιώρημα σε 60 ml G5W μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, η έκθεση ήταν παρόμοια με την έκθεση που παρατηρήθηκε σε άλλες κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή υγιών ατόμων που έλαβαν από το στόμα εφάπαξ δόση 5 mg απιξαμπάνη υπό μορφή δισκίου.

Δεδομένου του προβλέψιμου, αναλογικού με τη δόση, φαρμακοκινητικού προφίλ της απιξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί ισχύουν στις χαμηλότερες δόσεις απιξαμπάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η απιξαμπάνη απορροφάται γρήγορα, επιτυγχάνοντας μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης.

Κατανομή

Σε ενήλικες, η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι περίπου 87%. Ο όγκος κατανομής (Vss) είναι περίπου 21 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αποβολή της απιξαμπάνης γίνεται μέσω πολλών οδών. Από τη δόση της απιξαμπάνης που χορηγείται στον άνθρωπο, το 25% περίπου ανιχνεύτηκε υπό τη μορφή μεταβολιτών, με την πλειονότητα να ανιχνεύεται στα κόπρανα. Η νεφρική απέκκριση της απιξαμπάνης ευθύνεται για το 27% περίπου της συνολικής κάθαρσης. Παρατηρήθηκε η επιπλέον συμβολή της έκκρισης μέσω των χοληφόρων και της άμεσης εντερικής απέκκρισης σε κλινικές και μη κλινικές μελέτες, αντίστοιχα.

Στους ενήλικες, η απιξαμπάνη έχει συνολική κάθαρση περίπου 3,3 L/ώρα και ημίσεια ζωή 12 ωρών περίπου.

Στα παιδιά, η απιξαμπάνη έχει συνολική φαινομενική κάθαρση περίπου 3,0 L/ώρα.

Η O-απομεθυλίωση και η υδροξυλίωση στην 3-οξο-πιπεριδινύλο ρίζα αποτελούν τις κύριες τοποθεσίες βιομετατροπής. Η απιξαμπάνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4/5 με μικρή συμμετοχή από τα CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 και 2J2. Η αμετάβλητη απιξαμάνη αποτελεί το βασικό σχετικό με τη δραστική ουσία συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Η απιξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα μεταφορικών πρωτεϊνών, P-gp και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη δέσμευση της απιξαμπάνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος ειδικά για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (μεγαλύτεροι των 65 ετών) παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από τους νεότερους ασθενείς, με μέσες τιμές AUC υψηλότερες κατά 32% περίπου και καμία διαφορά στη C_{max}.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν φάνηκε καμία επίπτωση της εξασθενημένης νεφρικής λειτουργίας στη μέγιστη συγκέντρωση της απιξαμπάνης. Φάνηκε μία αύξηση στην έκθεση στην απιξαμπάνη σχετιζόμενη με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως μετρήθηκε μέσω της κάθαρσης της κρεατινίνης. Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 51 – 80 mL/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 50 mL/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις της απιξαμπάνης στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκαν κατά 16, 29 και 44%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης στο πλάσμα και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa.

Σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η AUC της απιξαμπάνης αυξήθηκε κατά 36% όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση απιξαμπάνη 5 mg αμέσως μετά την αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε άτομα με κανονική νεφρική λειτουργία. Η αιμοκάθαρση μείωσε την

AUC της απιξαμπάνης κατά 14% σε αυτά τα άτομα με ESRD, όταν ξεκίνησε δύο ώρες μετά από την χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης απιξαμπάνη 5 mg, που αντιστοιχεί σε κάθαρση της απιξαμπάνης 18 mL/λεπτό. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με απιξαμπάνη.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών, η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ορίζεται ως ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) μικρότερος από 30 mL/min/1,73 m^2 επιφάνειας σώματος (BSA). Στη μελέτη CV185325, σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών, οι τιμές ουδού που ορίζουν τη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ανά φύλο και μεταγεννητική ηλικία συνοψίζονται στον Πίνακας 15 παρακάτω. Η καθεμία αντιστοιχεί σε eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2 BSA για ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών.

Πίνακας 15 Τιμές ουδού επιλεξιμότητας eGFR για τη μελέτη CV185325

Μεταγεννητική ηλικία (φύλο)	**Εύρος αναφοράς GFR (mL/min/1,73 m^2)**	**Τιμή ουδού επιλεξιμότητας για eGFR***
1 εβδομάδα (άρρενα και θήλεα)	41 ± 15	≥ 8
2-8 εβδομάδες (άρρενα και θήλεα)	66 ± 25	≥ 12
> 8 εβδομάδες έως < 2 έτη (άρρενα και θήλεα)	96 ± 22	≥ 22
2-12 έτη (άρρενα και θήλεα)	133 ± 27	≥ 30
13-17 έτη (άρρενα)	140 ± 30	≥ 30
13-17 έτη (θήλεα)	126 ± 22	≥ 30

*Τιμή ουδού επιλεξιμότητας για τη συμμετοχή στη μελέτη CV185325, όπου ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) υπολογίστηκε σύμφωνα με την επικαιροποιημένη εξίσωση Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Αυτή η τιμή ουδού σύμφωνα με το πρωτόκολλο αντιστοιχούσε στην τιμή eGFR κάτω από την οποία ένας υποψήφιος ασθενής θεωρούνταν ότι είχε «ανεπαρκή νεφρική λειτουργία» που απέκλειε τη συμμετοχή στη μελέτη CV185325. Κάθε τιμή ουδού ορίστηκε ως eGFR < 30% 1 τυπικής απόκλισης (SD) κάτω από το εύρος αναφοράς του GFR για την ηλικία και το φύλο. Οι τιμές ουδού για ασθενείς ηλικίας < 2 ετών αντιστοιχούν σε eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2, που αποτελεί τον συμβατικό ορισμό της σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς ηλικίας > 2 ετών.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης ≤ 55 mL/min/1,73 m2 δεν συμμετείχαν στη μελέτη CV185325, αν και εκείνοι με ήπια έως μέτρια επίπεδα νεφρικής δυσλειτουργίας (eGFR ≥ 30 έως < 60 mL/min/1,73 m2 BSA) κατάλληλοι για ένταξη. Με βάση τα δεδομένα για τους ενήλικες και τα περιορισμένα δεδομένα σε όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απιξαμπάνη, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η απιξαμπάνη δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη όπου συγκρίθηκαν 8 άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child-Pugh A 5 (n = 6) και βαθμός 6 (n = 2), και 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child Pugh B 7 (n = 6) και βαθμός 8 (n = 2), με 16 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική εφάπαξ δόσης της απιξαμπάνης 5 mg δεν άλλαξαν σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Οι αλλαγές στη δράση κατά του Παράγοντα Xa και το INR ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ατόμων με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και των υγιών ατόμων.

Η απιξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Η έκθεση στην απιξαμπάνη ήταν περίπου 18% υψηλότερη σε γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.

Οι διαφορές μεταξύ των φύλων στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες δεν μελετήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Εθνική καταγωγή και φυλή

Τα αποτελέσματα όλων των μελετών φάσης Ι δεν έδειξαν καμία ευδιάκριτη διαφορά στη φαρμακοκινητική της απιξαμπάνης μεταξύ Λευκών/Καυκάσιων, Ασιατών και Έγχρωμων/Αφρο-Αμερικάνων υποκειμένων. Τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε επίπεδο πληθυσμού ασθενών που έλαβαν απιξαμπάνη ήταν γενικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα της φάσης Ι.

Οι διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες που σχετίζονται με την εθνική καταγωγή και τη φυλή δεν μελετήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Σωματικό βάρος

Συγκριτικά με την έκθεση ατόμων με σωματικό βάρος 65 έως 85 kg σε απιξαμπάνη, το σωματικό βάρος > 120 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου χαμηλότερη έκθεση και το σωματικό βάρος < 50 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου υψηλότερη έκθεση.

Η χορήγηση της απιξαμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται σε σχήμα σταθερής δόσης ανά κλίμακα σωματικού βάρους.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Σε ενήλικες, η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης στο πλάσμα και πολλά φαρμακοδυναμικά καταληκτικά σημεία (δράση κατά του Παράγοντα Xa, INR, PT, aPTT) έχουν αξιολογηθεί μετά από τη χορήγηση ευρέος φάσματος δόσεων (0.5 – 50 mg). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης στο πλάσμα και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα μέσω ενός γραμμικού μοντέλου. Η PK/PD σχέση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ήταν σύμφωνη με αυτή που παρουσίασαν τα υγιή υποκείμενα.

Παρομοίως, τα αποτέσματα από την ΦΚ/ΦΔ αξιολόγηση της απιξαμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς υποδεικνύουν μια γραμμική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του apixaban και της AXA. Αυτή είναι σύμφωνη με τη σχέση που είχε προηγουμένως τεκμηριωθεί σε ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανομένων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, γονιμότητας και ανάπτυξη κατά την εμβρυϊκή φάση και τοξικότητα σε εφήβους.

Οι κυριότερες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν εκείνες που σχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική δράση της απιξαμπάνης στις παραμέτρους πήξης του αίματος. Στις μελέτες τοξικότητας βρέθηκε μικρή έως καμία τάση αιμορραγίας. Ωστόσο, δεδομένου ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε χαμηλότερη ευαισθησία των μη κλινικών ειδών σε σχέση με τον άνθρωπο, το αποτέλεσμα αυτό πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, όταν επεκτείνεται στον άνθρωπο.

Στο γάλα αρουραίων βρέθηκε υψηλή αναλογία γάλακτος – μητρικού πλάσματος (κατά προσέγγιση C_{max} 8, κατά προσέγγιση AUC 30), πιθανά λόγω της ενεργητικής μεταφοράς μέσα στο γάλα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (PH 102) (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:
Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Λακτόζη μονοϋδρική
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)
Τριακετίνη (E1518)
Σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E 172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)
Καθαρό νερό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες των 10, 20, 30, 60, 90 και δισκίων σε διαφανείς κυψέλες (blisters) PVC/PVdC-Alu που συσκευάζονται σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Οδηγίες για χορήγηση μέσω ρινογαστρικών (NG) σωλήνων. Το προϊόν μπορεί να θρυμματιστεί και να εναιωρηθεί σε 60 ml νερού ή διαλύματος δεξτρόζης 5% σε νερό (D5W) και να χορηγηθεί άμεσα μέσω ρινογαστρικού (NG) σωλήνα.

1. Πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου, βεβαιωθείτε ότι ο εντερικός σωλήνας σίτισης είναι ελεύθερος από οποιεσδήποτε αποφράξεις.
2. Εκπλύνετε τον σωλήνα με 5 ή 10 ml νερού ή διαλύματος δεξτρόζης 5% σε νερό.
3. Χορηγήστε την απαιτούμενη δόση του εναιωρήματος του προϊόντος στον σωλήνα, χρησιμοποιώντας κατάλληλη συσκευή μέτρησης.
4. Εκπλύνετε αμέσως ξανά τον σωλήνα με 5 ή 10 ml νερού ή διαλύματος δεξτρόζης 5% σε νερό.

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις για την απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HYALU-MED ΕΠΕ,
Γεωργίου Παπανδρέου 159,
14452 Μεταμόρφωση Αττικής, Ελλάδα

Τηλ: 210 2818738,
email: info@hyalumed.gr

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zekuis f.c. tablets 5 mg: 147523/2-12-2025

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2-12-2025

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2-12-2025

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2.5 mg απιξαμπάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε 2.5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 51.4 mg λακτόζη (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (διαμέτρου περίπου 6.0 mm).

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ): ηλικία ≥ 75 ετών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση ≥ ΙΙ).

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4 για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρόληψη της ΦΘΕ: εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση απιξαμπάνης είναι 2,5 mg χορηγούμενα από του στόματος δύο φορές ημερησίως. Η αρχική δόση πρέπει να ληφθεί 12 έως 24 ώρες μετά την επέμβαση.

Οι γιατροί μπορεί να λάβουν υπόψη τα πιθανά οφέλη από προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή για την προφύλαξη έναντι ΦΘΕ όπως επίσης και τους κινδύνους της μετεγχειρητικής αιμορραγίας κατά την λήψη της απόφασης για το χρόνο χορήγησης μέσα σε αυτό το χρονικό παράθυρο.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 32 έως 38 ημέρες.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αποκατάστασης γόνατος

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 10 έως 14 ημέρες.

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ)

Η συνιστώμενη δόση απιξαμπάνης είναι 5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως.

Μείωση της δόσης

Η συνιστώμενη δόση απιξαμπάνης είναι 2,5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και με τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: ηλικία ≥ 80 ετών, σωματικό βάρος ≤ 60 kg, ή κρεατινίνη ορού ≥ 1,5 mg/dL (133 micromole/L).

Η χορήγηση της θεραπείας πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ) σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση απιξαμπάνης για τη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ είναι 10 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως. Σύμφωνα με τις διαθέσιμες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες, η βραχυχρόνια θεραπεία (τουλάχιστον 3 μήνες) πρέπει να βασίζεται στους παράγοντες παροδικού κινδύνου (π.χ., πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση).

Η συνιστώμενη δόση απιξαμπάνης για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ είναι 2,5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως. Όταν ενδείκνυται πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, η δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να ξεκινά μετά την ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας με απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή με άλλο αντιπηκτικό, όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 1 παρακάτω (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1 Σύσταση δόσης (θεραπεία ΦΘΕ)

	Πρόγραμμα δοσολογίας	Μέγιστη ημερήσια δόση
Θεραπεία ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες	20 mg
	ακολουθούμενα από 5 mg δύο φορές ημερησίως	10 mg
Πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	2.5 mg δύο φορές ημερησίως	5 mg

Η διάρκεια της συνολικής θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η θεραπεία με απιξαμπάνη για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών θα πρέπει να αρχίζει μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία με απιξαμπάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται σε δοσολογική κλίμακα σύμφωνα με το σωματικό βάρος. Η συνιστώμενη δόση της απιξαμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 35 kg, αναγράφεται στον Πίνακας 2.

Πίνακας 2 Σύσταση δόσης για τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 35 kg

	Ημέρες 1-7		Ημέρα 8 και έπειτα	
Σωματικό βάρος (kg)	Δοσολογικό σχήμα	Μέγιστη ημερήσια δόση	Δοσολογικό σχήμα	Μέγιστη ημερήσια δόση
≥ 35	10 mg δύο φορές ημερησίως	20 mg	5 mg δύο φορές ημερησίως	10 mg

Για παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος < 35 kg, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα Apixaban κοκκία σε καψάκια για άνοιγμα και τα Apixaban επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκους.

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας της ΦΘΕ στον παιδιατρικό πληθυσμό, η διάρκεια της συνολικής θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους και του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη δόσεων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Μια παραλειφθείσα πρωινή δόση θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μόλις γίνει αντιληπτή η παράλειψη και μπορεί να ληφθεί μαζί με τη βραδινή δόση. Μια παραλειφθείσα βραδινή δόση μπορεί να ληφθεί μόνο το ίδιο βράδυ, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει δύο δόσεις το επόμενο πρωί. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει την πρόσληψη της τακτικής δόσης δύο φορές ημερησίως σύμφωνα με τις συστάσεις την επόμενη ημέρα.

Αλλαγή θεραπείας

Η αλλαγή της θεραπείας από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (και αντιστρόφως) μπορεί να γίνει στην επόμενη προγραμματισμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αλλαγή της θεραπείας από ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κατά τη μεταπήδηση ασθενών από θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, πρέπει να διακόπτεται η βαρφαρίνη ή άλλη θεραπεία με VKA και να ξεκινά την Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, όταν το διεθνές ομαλοποιημένο κλάσμα (INR) είναι < 2.

Αλλαγή της θεραπείας από Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε VKA

Κατά τη μεταπήδηση ασθενών από θεραπεία με Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε θεραπεία με VKA, πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση του Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για τουλάχιστον 2 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με VKA. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης του Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με θεραπεία VKA, πρέπει να πραγματοποιηθεί μέτρηση του INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Η συγχορήγηση του Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με θεραπεία VKA πρέπει να συνεχιστεί έως ότου το INR να γίνει ≥ 2.

Ηλικιωμένοι

Πρόληψη ΦΘΕ και θεραπεία ΦΘΕ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

ΜΒΚΜ – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός αν πληρούνται τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλ. Μείωση της δόσης στην αρχή της παραγράφου 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Ενήλικες ασθενείς

Σε ενήλικες ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις:

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και με κρεατινίνη ορού ≥ 1,5 mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος ≤ 60 kg, απαιτείται μείωση της δόσης και περιγράφεται παραπάνω. Ελλείψει άλλων κριτηρίων για μείωση της δόσης (ηλικία, βάρος σώματος), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2):

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), η απιξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή
- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση απιξαμπάνης των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η απιξαμπάνη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση δεδομένα σε ενήλικες και περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η απιξαμπάνη δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αντενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4. και 5.2).

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία Α ή Β). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης(ALT)/ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) >2 × ULN ή ολικής χολερυθρίνης ≥ 1,5 × ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, υο Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτό το πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Πριν από την έναρξη του Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

Η απιξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Σωματικό βάρος

Πρόληψη ΦΘΕ και θεραπεία ΦΘΕ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

ΜΒΚΜ – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός αν πληρούνται τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλ. Μείωση της δόσης στην αρχή της παραγράφου 4.2).

Η χορήγηση της απιξαμπάνης σε παιδιά βασίζεται σε σχήμα σταθερής δόσης ανά κλίμακα σωματικού βάρους (βλ. παράγραφο 4.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα (ΜΒΚΜ)

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση απιξαμπάνης ενώ υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η χορήγηση απιξαμπάνης μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς με ΜΒΚΜ, οι οποίοι μπορεί να έχουν ανάγκη για καρδιομετατροπή.

Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποκλεισμού θρόμβου αριστερού κόλπου με προσπέλαση με απεικονιστική καθοδήγηση [π.χ. διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα (ΤΕΕ) ή αξονική τομογραφία (CT)] πριν από την καρδιομετατροπή, σε συμφωνία με τις καθιερωμένες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Στους ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με απιξαμπάνη, θα πρέπει να χορηγούνται 5 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 2,5 ημέρες (5 εφάπαξ δόσεις) πριν από την καρδιομετατροπή, για να διασφαλιστεί η επαρκής αντιπηκτική δραστικότητα (βλ. παράγραφο 5.1). Το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να μειώνεται σε 2,5 mg απιξαμπάνης χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 2,5 ημέρες (5 εφάπαξ δόσεις) εάν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλ. παραπάνω παραγράφους *Μείωση της δόσης και Νεφρική δυσλειτουργία*).

Εάν απαιτείται καρδιομετατροπή πριν να είναι δυνατή η χορήγηση 5 δόσεων απιξαμπάνης, θα πρέπει να χορηγηθεί μια δόση φόρτισης 10 mg, ακολουθούμενη από χορήγηση 5 mg δύο φορές ημερησίως. Το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να μειώνεται σε δόση φόρτισης 5 mg, ακολουθούμενη από 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, εάν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για τη μείωση της δόσης (βλ. παραπάνω παραγράφους *Μείωση της δόσης και Νεφρική δυσλειτουργία*). Η χορήγηση της δόσης φόρτισης θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από την καρδιομετατροπή (βλ. παράγραφο 5.1).

Για όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή, θα πρέπει να αναζητηθεί πριν από την καρδιομετατροπή, επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει απιξαμπάνη, σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης. Οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις συστάσεις των καθιερωμένων κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

Ασθενείς με ΜΒΚΜ και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) ή/και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία με το apixaban στη συνιστώμενη δόση για ασθενείς με ΜΒΚΜ, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες σε ασθενείς με ΟΣΣ ή/και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, μετά την επίτευξη αιμόστασης (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί σε άλλες ενδείξεις εκτός από τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε νεογνά και για άλλες ενδείξεις (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου, η απιξαμπάνη δεν συνιστάται για χρήση σε νεογνά και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 18 ετών σε ενδείξεις άλλες εκτός από τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρόληψης της θρομβοεμβολής. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την πρόληψη της θρομβοεμβολής περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Από του στόματος χρήση.

Το Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνεται με νερό, με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως από το στόμα ως εναιώρημα σε νερό, ή σε διάλυμα γλυκόζης 5% (G5W), ή σε χυμό μήλου ή αναμεμιγμένα με πολτό μήλου (βλ. παράγραφο 5.2). Εναλλακτικά, τα Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως μέσω ρινογραστρικού σωλήνα ως εναιώρημα σε 60 ml νερού ή G5W (βλ. παράγραφο 5.2). Τα θρυμματισμένα Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παραμένουν σταθερά στο νερό, σε G5W, σε χυμό μήλου και σε πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία.

Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2)

Βλάβη ή πάθηση εφόσον θεωρηθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μείζονα αιμορραγία. Μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη εγκεφαλική κάκωση ή κάκωση νωτιαίου μυελού,

πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή οφθαλμολογική επέμβαση, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι οισοφαγικοί κιρσοί, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδοραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές.

Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό παράγοντα, π.χ., μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, rivaroxaban, dabigatran κτλ.) εκτός υπό ειδικές συνθήκες αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2), όταν η ΜΚΗ χορηγείται σε δόσεις που απαιτούνται για τη διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού η αρτηριακού καθετήρα ή όταν η ΜΚΗ χορηγείται κατά τη διάρκεια της κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως συμβαίνει με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν απιξαμπάνη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική του χρήση σε περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση απιξαμπάνης πρέπει να διακοπεί εάν προκύψει σοβαρή αιμορραγία (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9).

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με απιξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντι-Xa Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε απιξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων π.χ., υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τους ενήλικες υπάρχει διαθέσιμος ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής (το andexanet alfa) ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση της απιξαμπάνης. Ωστόσο, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, η χορήγηση συμπυκνωμένου συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία της χρήσης προϊόντων PCC-4 παραγόντων για την αναστροφή της αιμορραγίας στους παιδιατρικούς και τους ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει απιξαμπάνη.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση απιξαμπάνης με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς ακολουθούν ταυτόχρονη θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης, ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Μετά από χειρουργική επέμβαση, δεν συνιστάται η συγχορήγηση απιξαμπάνης με άλλους αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και παθήσεις που δικαιολογούν μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών έναντι των δυνητικών κινδύνων πριν το συνδυασμό αυτής της θεραπείας με απιξαμπάνη.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η ταυτόχρονη χρήση ASA αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας με απιξαμπάνη από 1,8% ανά έτος σε 3,4% ανά έτος και αύξησε το κίνδυνο αιμορραγίας με βαρφαρίνη από 2,7% ανά έτος σε 4,6% ανά έτος. Σε αυτή την κλινική μελέτη, υπήρξε περιορισμένη (2,1%) χρήση ταυτόχρονης διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.

Μια κλινική μελέτη ενέταξε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με ΟΣΣ ή/και ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI και μια προγραμματισμένη περίοδο θεραπείας με αναστολέα του P2Y12, με ή χωρίς ASA, και αντιπηκτικά από του στόματος (είτε apixaban είτε VKA) για 6 μήνες. Η ταυτόχρονη χρήση ASA αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH (Διεθνής Εταιρεία για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση) ή ΚΣΜΜ (κλινικά σημαντικής μη μείζονος) αιμορραγίας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με apixaban από 16,4% ανά έτος σε 33,1% ανά έτος (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς κολπική μαρμαρυγή, χαρακτηριζόμενοι από πολλαπλές καρδιακές και μη καρδιακές συννοσηρότητες, οι οποίοι έλαβαν ASA ή το συνδυασμό ASA και κλοπιδογρέλης, αναφέρθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH για την απιξαμπάνη (5,13% ανά έτος) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,04% ανά έτος).

Στη μελέτη CV185325, δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια στους 12 παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν ταυτόχρονα σε θεραπεία με απιξαμπάνη και ASA ≤ 165 mg ημερησίως.

Χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά στη χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε απιξαμπάνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς, με ή χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Ως εκ τούτου η χρήση της απιξαμπάνης δεν συνιστάται σε αυτήν την κατάσταση.

Η απιξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς. Ως εκ τούτου, η χρήση της απιξαμπάνης δεν συνιστάται.

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως απιξαμπάνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.

Χειρουργική επέμβαση και επεμβατικές διαδικασίες

Η απιξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες η πιθανότητα κλινικά σημαντικής αιμορραγίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ή για τις οποίες ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μη αποδεκτός.

Η απιξαμπάνη πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίζεται αναμένεται να είναι ελάχιστη, μη κρίσιμη στο σημείο που εμφανίζεται ή εύκολα ελεγχόμενη.

Σε περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση ή οι επεμβατικές διαδικασίες δεν μπορούν να καθυστερήσουν, απαιτείται κατάλληλη προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντα χαρακτήρα της παρέμβασης.

Η χορήγηση απιξαμπάνης θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατό υπό την προϋπόθεση ότι το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και ότι έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση (για καρδιομετατροπή βλ. παράγραφο 4.2).

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή δεν χρειάζεται να διακοπεί η θεραπεία με την απιξαμπάνη (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).

Προσωρινή διακοπή

Η διακοπή των αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένου της απιξαμπάνης, για ενεργό αιμορραγία, εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, ή επεμβατικές διαδικασίες θέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Οι αποκλίσεις στη θεραπεία πρέπει να αποφεύγονται και εάν για οποιαδήποτε αιτία απαιτείται να διακοπεί προσωρινά η αντιπηκτική θεραπεία με απιξαμπάνη, πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατό.

Ενδοραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ενδορραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ενδορραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου αιματώματος ή αιματώματος νωτιαίου μυελού που μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των επεισοδίων μπορεί να αυξηθεί από τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληρίδιων καθετήρων ή την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Οι μόνιμοι επισκληρίδιοι ή ενδορραχιαίοι καθετήρες πρέπει να αφαιρεθούν τουλάχιστον 5 ώρες πριν από την πρώτη δόση απιξαμπάνης. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί επίσης από την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ενδορραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ., αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων, δυσλειτουργία εντέρου ή ουροδόχου κύστης). Εάν παρατηρηθεί νευρολογική έκπτωση απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της απιξαμπάνης με μόνιμους ενδορραχιαίους ή επισκληρίδιους καθετήρες. Σε περίπτωση που υπάρχει τέτοια ανάγκη και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών δεδομένων της απιξαμπάνης, πρέπει να παρέλθει ένα χρονικό διάστημα 20-30 ωρών (δηλ., 2 × ημίσεια ζωή) μεταξύ της τελευταίας δόσης της απιξαμπάνης και της αφαίρεσης του καθετήρα, και πρέπει να παραληφθεί τουλάχιστον μία δόση πριν την αφαίρεση του καθετήρα. Η επόμενη δόση της απιξαμπάνης πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 5 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Όπως με όλα τα νέα αντιπηκτικά φαρμακευτικά προϊόντα, η εμπειρία με νευραξονικό αποκλεισμό είναι περιορισμένη και, ως εκ τούτου, συνιστάται πολύ μεγάλη προσοχή κατά τη χρήση της απιξαμπάνης επί παρουσίας νευραξονικού αποκλεισμού.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης του καθετήρα κεντρικού νευρικού συστήματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ενώ λαμβάνουν απιξαμπάνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, διακόψτε την απιξαμπάνη και εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης ενός βραχείας δράσης παρεντερικού αντιπηκτικού.

Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Η απιξαμπάνη δεν συνιστάται ως εναλλακτική της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή ενδέχεται να υποβληθούν σε

θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές συνθήκες.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο μπορεί να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο τόσο φλεβικής θρομβοεμβολής όσο και αιμορραγικών επεισοδίων. Όταν εξετάζεται το apixaban για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή της ΠΕ σε ασθενείς με καρκίνο, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση των οφελών έναντι των κινδύνων (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ενήλικες ασθενείς

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις της απιξαμπάνης στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία ΕΒΦΘ, τη θεραπεία ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), η απιξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15- 29 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min) και οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού ≥ 1,5 mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος ≤ 60 kg πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση απιξαμπάνης των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η απιξαμπάνη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να λάβουν apixaban (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αυξανόμενη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Επίσης, η συγχορήγηση της απιξαμπάνης με ASA σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή εξαιτίας του πιθανά μεγαλύτερου κινδύνου αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος

Σε ενήλικες, το χαμηλό σωματικό βάρος (< 60 kg) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η απιξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία Α ή Β) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ALT/AST >2 × ULN ή ολική χολερυθρίνη ≥ 1,5 ×ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η απιξαμπάνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2). Πριν από την έναρξη της απιξαμπάνης, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

Η απιξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Αλληλεπίδραση με αναστολείς τόσο του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) όσο και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Η χρήση της απιξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στην απιξαμπάνη στο διπλάσιο (βλ. παράγραφο 4.5) ή περισσότερο με την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων που αυξάνουν την έκθεση στην απιξαμπάνη (π.χ., σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP 3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp

Η ταυτόχρονη χρήση της απιξαμπάνης με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp (π.χ., ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της έκθεσης στην απιξαμπάνη κατά ~50%. Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα και αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στη συγχορήγηση απιξαμπάνης μαζί με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp σε σχέση με την απιξαμπάνη μόνο της.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις (βλ. παράγραφο 4.5):

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, η απιξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή
- η απιξαμπάνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP 3A4 όσο και της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Η απιξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Εργαστηριακές παράμετροι

Οι εξετάσεις πήξης του αίματος [π.χ., χρόνος προθρομβίνης (PT), INR και χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)] επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από το μηχανισμό δράσης της απιξαμπάνης. Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Τα Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς των CYP3A4 και P-gp

Η συγχορήγηση της απιξαμπάνης με κετοκοναζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα), έναν ισχυρό αναστολέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 2 φορές της μέσης AUC της απιξαμπάνης και σε αύξηση κατά 1,6 φορές της μέσης Cmax της απιξαμπάνης.

Η χρήση της απιξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι δραστικές ουσίες οι οποίες δεν θεωρούνται ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, (π.χ., αμιοδαρόνη, κλαριθρομυκίνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, ναπροξένη, κινιδίνη, βεραπαμίλη) αναμένεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση της απιξαμπάνης στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της απιξαμπάνης όταν συγχορηγείται με παράγοντες που δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp. Για παράδειγμα, η διλτιαζέμη (360 mg μία φορά την ημέρα), η οποία θεωρείται μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC της απιξαμπάνης σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης C_{max}. Η ναπροξένη (500 mg, εφάπαξ δόση), ένας αναστολέας της P-gp αλλά όχι του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της C_{max} της απιξαμπάνης, αντίστοιχα. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg, δύο φορές την ημέρα), ένας αναστολέας της P-gp και ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,6 φορές και κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και της C_{max} της απιξαμπάνης, αντίστοιχα.

Επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp

Η συγχορήγηση της απιξαμπάνης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, οδήγησε σε μείωση κατά προσέγγιση της τάξης του 54% και 42% της μέσης AUC και C_{max} της απιξαμπάνης, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση της απιξαμπάνης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gp (π.χ., φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται επίσης να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων της απιξαμπάνης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της απιξαμπάνης κατά την συγχορηγούμενη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα, ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, η απιξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Η απιξαμπάνη δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά, αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων, SSRIs/SNRIs και ΜΣΑΦ

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά, εκτός υπό ειδικές συνθήκες αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας, όταν η ΜΚΗ χορηγείται σε δόσεις που απαιτούνται για τη διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού η αρτηριακού

καθετήρα ή όταν η ΜΚΗ χορηγείται κατά τη διάρκεια της κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.3).

Μετά από συνδυασμό χορήγησης ενοξαπαρίνης (40 mg εφάπαξ δόση) και απιξαμπάνης (5 mg εφάπαξ δόση), παρατηρήθηκε συνεργιστικό αποτέλεσμα στη δράση του αντι- Xa Παράγοντα.

Δεν αποδείχθηκαν φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η απιξαμπάνη συγχορηγήθηκε με ASA 325 mg μία φορά ημερησίως.

Η συγχορήγηση της απιξαμπάνης με κλοπιδογρέλη (75 mg μία φορά ημερησίως) ή με συνδυασμό κλοπιδογρέλης 75 mg και ASA 162 mg μία φορά ημερησίως, ή με πρασουγρέλη (60 mg ακολουθούμενα από 10 mg μία φορά ημερησίως) σε μελέτες Φάσης I, δεν έδειξε κάποια σχετική αύξηση σε εξετάσεις πρότυπου χρόνου αιμορραγίας, ή περαιτέρω αναστολή της συγκόλλησης αιμοπεταλίων, συγκριτικά με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων χωρίς απιξαμπάνη. Οι αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος (PT, INR, και aPTT) ήταν σε συμφωνία με τις επιδράσεις της απιξαμπάνης μεμονωμένα.

Η ναπροξένη (500 mg), ένας αναστολέας της P-gp, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της C_{max} της απιξαμπάνης, αντίστοιχα. ΠαρατηρήθΑηκαν αντίστοιχες αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος για της απιξαμπάνη. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην επίδραση της ναπροξένης στην προκαλούμενη από αραχιδονικό οξύ συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ούτε κλινικά σημαντική επιμήκυνση του χρόνου αιμορραγίας μετά τη συγχορήγηση απιξαμπάνης και ναπροξένης.

Παρά την ύπαρξη αυτών των ευρημάτων, μπορεί να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση όταν αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες συγχορηγούνται με απιξαμπάνη. Η απιξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με SSRIs/SNRIs, ΜΣΑΦ, ASA ή/και αναστολείς του P2Y12 καθώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αυξάνουν συνήθως τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη συγχορήγηση με άλλους αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων (όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, διπυριδαμόλη, δεξτράνη ή σουλφινοπυραζόνη) ή θρομβολυτικούς παράγοντες. Καθώς αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με την απιξαμπάνη δεν συνιστάται.

Στη μελέτη CV185325, δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια στους 12 παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν ταυτόχρονα σε θεραπεία με απιξαμπάνη και ASA ≤ 165 mg ημερησίως.

Άλλες συγχορηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η απιξαμπάνη συγχορηγήθηκε με ατενολόλη ή φαμοτιδίνη. Η συγχορήγηση της απιξαμπάνης 10 mg με ατενολόλη 100 mg δεν επέφερε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της απιξαμπάνης. Μετά την χορήγηση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων μαζί, η μέση AUC και C_{max} για την απιξαμπάνη ήταν χαμηλότερη κατά 15% και κατά 18% σε σχέση με την περίπτωση που χορηγήθηκε μόνο του. Η χορήγηση της απιξαμπάνης 10 mg με φαμοτιδίνη 40 mg δεν είχε επίδραση στην AUC ή τη C_{max} της απιξαμπάνης.

Επίδραση της απιξαμπάνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

In vitro μελέτες της απιξαμπάνης δεν έδειξαν ανασταλτική επίδραση στη δράση των CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ή CYP3A4 (IC50 > 45 μM) ενώ παρατηρήθηκε στους ασθενείς μικρή ανασταλτική επίδραση της δράσης του CYP2C19 (IC50 > 20 μM) σε συγκεντρώσεις που είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Η απιξαμπάνη δεν επέφερε επαγωγή των CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 σε συγκέντρωση μέχρι τα 20 μM. Συνεπώς, η απιξαμπάνη δεν αναμένεται να τροποποιήσει τη μεταβολική κάθαρση των

συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα. Η απιξαμπάνη δεν είναι σημαντικός αναστολέας της P-gp

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, όπως περιγράφεται παρακάτω, η απιξαμπάνη δεν άλλαξε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, της ναπροξένης ή της ατενολόλης.

Διγοξίνη

Η συγχορήγηση της απιξαμπάνης (20 mg μία φορά ημερησίως) με διγοξίνη (0,25 mg μία φορά ημερησίως), ένα υπόστρωμα της P-gp, δεν επηρέασε την AUC ή τη C_{max} της διγοξίνης. Επομένως, η απιξαμπάνη δεν αναστέλλει την μεσολαβούμενη από την P-gp μετακίνηση του υποστρώματος.

Ναπροξένη

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσεων απιξαμπάνης (10 mg) και ναπροξένης (500 mg), ένα συχνά χρησιμοποιούμενο ΜΣΑΦ, δεν επέφερε καμία επίπτωση στην AUC ή τη C_{max} της ναπροξένης.

Ατενολόλη

Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης απιξαμπάνης (10 mg) και ατενολόλης (100 mg), ένας συνηθισμένος β-αποκλειστής, δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική της ατενολόλης.

Ενεργός άνθρακας

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μειώνει την έκθεση στην απιξαμπάνη (βλ. παράγραφο 4.9).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε παιδιά.

Τα δεδομένα αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται παραπάνω ελήφθησαν σε ενήλικες και οι προειδοποιήσεις της παραγράφου 4.4 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της απιξαμπάνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της απιξαμπάνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η απιξαμπάνη ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της απιξαμπάνης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με απιξαμπάνη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε απιξαμπάνη δεν έχουν δείξει κάποια επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ενήλικες, η ασφάλεια της απιξαμπάνης έχει εξετασθεί σε 7 κλινικές μελέτες Φάσης ΙΙΙ που συμπεριελάμβαναν περισσότερους από 21.000 ασθενείς: πάνω από 5.000 ασθενείς στις μελέτες πρόληψης ΦΘΕ, πάνω από 11.000 ασθενείς στις μελέτες ΜΒΚΜ και πάνω από 4.000 ασθενείς στις μελέτες θεραπείας ΦΘΕ (θεραπεία ΦΘΕ), για μέση συνολική έκθεση 20 ημερών, 1,7 ετών και 221 ημερών, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιμορραγία, μώλωπες, επίσταξη και αιμάτωμα (βλ. Πίνακα 2 για το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων και τις συχνότητες ανά ένδειξη).

Στις μελέτες πρόληψης της ΦΘΕ, συνολικά το 11% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με απιξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με την απιξαμπάνη ήταν 10% στις μελέτες με απιξαμπάνη έναντι ενοξαπαρίνης.

Στις μελέτες ΜΒΚΜ, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με την απιξαμπάνη ήταν 24,3% στη μελέτη με απιξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης και 9,6% στη μελέτη με apixaban έναντι ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Στη μελέτη με απιξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης, η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και του ορθού) με απιξαμπάνη ήταν 0, 76% /έτος. Η επίπτωση της μείζονος ISTH ενδοφθάλμιας αιμορραγίας με απιξαμπάνη ήταν 0,18%/έτος.

Στις μελέτες θεραπείας της ΦΘΕ, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με απιξαμπάνης ήταν 15,6% στη μελέτη με απιξαμπάνη έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης και 13,3% στη μελέτη με απιξαμπάνη έναντι εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1).

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατατάσσονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) σε ενήλικες για πρόληψη ΦΘΕ, ΜΒΚΜ και θεραπεία ΦΘΕ και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως < 18 ετών για τη θεραπεία ΦΘΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΦΘΕ.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στον Πίνακας 3 για τους παιδιατρικούς ασθενείς προέρχονται από τη μελέτη CV185325, στην οποία έλαβαν απιξαμπάνη για τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ.

Πίνακας 3 Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	**Πρόληψη ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση**	**Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες**	**Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ) σε**	**Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28**

	αποκατάσταση ς ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ)	**ασθενείς με ΜΒΚΜ, με έναν ή περισσότερου ς παράγοντες κινδύνου (ΜΒΚΜ)**	**ενήλικες ασθενείς**	**ημερών έως κάτω των 18 ετών**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				
Αναιμία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
Υπερευαισθησία, αλλεργικό οίδημα και αναφυλαξία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές‡
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές *	Συχνές
Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Εγκεφαλική αιμορραγία†	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές				
Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)	Σπάνιες	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές				
Αιμορραγία, αιμάτωμα	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης που προκαλείται από θεραπευτικούς χειρισμούς)	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Επίσταξη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αιμορραγία του αναπνευστικού	Μη γνωστές	Σπάνιες	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Ναυτία	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αιμορραγία του στόματος	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Αιματοχεσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του ορθού, ουλορραγία	Σπάνιες	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Μη γνωστές	Σπάνιες	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				

Μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος, και χολερυθρίνης του αίματος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Αυξημένη Αμινοτρανσφεράση αλανίνης	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Δερματικό εξάνθημα	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αλωπεκία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Πολύμορφο ερύθημα	Μη γνωστές	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Δερματική αγγειίτιδα	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού				
Αιμορραγία μυός	Σπάνιες	Σπάνιες	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Αιματουρία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				
Μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία, αιμορραγία ουρογεννητικής οδού	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές§
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Αιμορραγία της θέσης εφαρμογής	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις				
Μικροσκοπική λανθάνουσα αιμορραγία παρούσα	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών				
Μώλωπας	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία μετά από θεραπευτικό χειρισμό (συμπεριλαμβανομένου αιματώματος μετά από θεραπευτικό χειρισμό, αιμορραγίας τραύματος, αιματώματος των αγγείων στη θέση παρακέντησης και αιμορραγίας στη θέση του καθετήρα), έκκριση από τραύμα, αιμορραγία στη θέση τομής (συμπεριλαμβανομένου	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές

του αιματώματος στη θέση τομής), εγχειρητική αιμορραγία				
Μετατραυματική αιμορραγία	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές

* Δεν υπήρξαν περιστατικά γενικευμένου κνησμού στη CV185057 (μακροχρόνια πρόληψη ΦΘΕ).

† Ο όρος «Εγκεφαλική αιμορραγία» εμπεριέχει όλες τις ενδοκρανιακές ή τις ενδοραχιαίες αιμορραγίες (δηλαδή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αιμορραγία του κελύφους του φακοειδούς πυρήνα, της παρεγκεφαλίδας, ενδοκοιλιακή ή υποσκληρίδια αιμορραγία).

‡ Περιλαμβάνει την αναφυλακτική αντίδραση, την υπερευαισθησία σε φάρμακο και την υπερευαισθησία.

§ Περιλαμβάνει έντονη εμμηνορροϊκή αιμορραγία, αιμορραγία εντός του εμμηνορυσιακού κύκλου και κολπική αιμορραγία.

Η χρήση της απιξαμπάνης ενδέχεται να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο φανερής ή κρυφής αιμορραγίας από οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα θα ποικίλουν ανάλογα με την τοποθεσία και το βαθμό ή την επέκταση της αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της απιξαμπάνης έχει εξετασθεί σε 1 κλινική μελέτη Φάσης I και σε 3 κλινικές μελέτες Φάσης II/III που συμπεριελάμβαναν 970 ασθενείς. Από τους ασθενείς αυτούς, οι 568 ασθενείς έλαβαν μία ή περισσότερες δόσεις apixaban με μέση συνολική έκθεση 1, 24, 331 και 80 ημερών, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες, ανάλογα με το σωματικό βάρος τους, δόσεις ενός κατάλληλου για την ηλικία σκευάσματος απιξαμπάνης.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας της απιξαμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως < 18 ετών ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων και ήταν γενικά συνεπές στις διάφορες παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν η επίσταξη και η μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία (βλ. Πίνακας 3 για το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και τις συχνότητες ανά ένδειξη).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρθηκαν συχνότερα σε σύγκριση με τους ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με απιξαμπάνη, αλλά στον ίδιο βαθμό συχνότητας με τους παιδιατρικούς ασθενείς στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας, επίσταξη (πολύ συχνή), μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία (πολύ συχνή), υπερευαισθησία και αναφυλαξία (συχνή), κνησμός (συχνή), υπόταση (συχνή), αιματοχεσία (συχνή), αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (συχνή), αλωπεκία (συχνή) και μετεγχειρητική αιμορραγία (συχνή). Η μόνη εξαίρεση ήταν η μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία, η οποία αναφέρθηκε ως συχνή στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Σε όλες τις περιπτώσεις, εκτός από μία, αναφέρθηκαν αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα χημειοθεραπεία για υποκείμενη κακοήθεια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες: στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 2132040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr, http://www.kitrinikarta.gr).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία της απιξαμπάνης ενδέχεται να προκαλέσει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Στην περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να διερευνηθεί η πηγή της αιμορραγίας. Θα πρέπει να εξεταστεί η έναρξη κατάλληλης θεραπείας, π.χ., χειρουργική αιμόσταση, η μετάγγιση φρέσκου παγωμένου πλάσματος ή η χορήγηση ενός παράγοντα αναστροφής για τους αναστολείς του παράγοντα Xa.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το από του στόματος χορηγούμενης απιξαμπάνης σε υγιή ενήλικα άτομα σε δόσεις των 50 mg ημερησίως για 3 έως 7 ημέρες (25 mg δύο φορές ημερησίως (bid) για 7 ημέρες ή 50 mg μια φορά ημερησίως (od) για 3 ημέρες) δεν επέφερε καμία κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα 2 και 6 ώρες μετά την κατάποση δόσης 20 mg απιξαμπάνης μείωσε τη μέση AUC της απιξαμπάνης κατά 50% και 27% αντίστοιχα και δεν είχε καμία επίδραση στη C_{max}. Η μέση ημίσεια ζωή της απιξαμπάνης μειώθηκε από 13,4 ώρες όταν η απιξαμπάνη χορηγήθηκε μεμονωμένα σε 5,3 ώρες και 4,9 ώρες αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ενεργός άνθρακας 2 και 6 ώρες μετά την απιξαμπάνη. Συνεπώς, η χορήγηση ενεργού άνθρακα θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με απιξαμπάνη ή της τυχαίας κατάποσης.

Η αιμοκάθαρση μείωσε την AUC της απιξαμπάνης κατά 14% σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), όταν χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση απιξαμπάνης 5 mg από το στόμα. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας με απιξαμπάνη.

Για καταστάσεις στις οποίες απαιτείται αναστροφή της αντιπηκτικής δραστικότητας, λόγω απειλητικής για τη ζωή ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας, είναι διαθέσιμος ένας παράγοντας αναστροφής για τους αναστολείς του παράγοντα Xa. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπυκνωμάτων του συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa. Η αναστροφή των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της απιξαμπάνης, όπως αποδείχτηκε από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, ήταν έκδηλη στο τέλος της έγχυσης και έφτασε στις αρχικές τιμές εντός 4 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης ενός PCC 4 παραγόντων με έγχυση 30 λεπτών σε υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση προϊόντων PCC 4 παραγόντων για την αναστροφή της αιμορραγίας σε άτομα που έχουν λάβει την απιξαμπάνη. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει εμπειρία ως προς τη χρήση ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa σε άτομα που λαμβάνουν απιξαμπάνη. Θα μπορούσε να εξεταστεί η περίπτωση επαναχορήγησης ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να γίνει τιτλοποίηση ανάλογα με την εξέλιξη της αιμορραγίας.

Ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής (το andexanet alfa) ο οποίος ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του apixaban δεν έχει τεκμηριωθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό (ανατρέξτε περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του andexanet alfa). Μπορεί να εξεταστεί επίσης η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, η χορήγηση συμπυκνωμένου συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η γνωμοδότηση ενός ειδικού σε θέματα πηκτικότητας στην περίπτωση μείζονος αιμορραγίας.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa, κωδικός ATC: B01AF02

Μηχανισμός δράσης

Η απιξαμπάνη είναι ένας ισχυρός, από του στόματος χορηγούμενος, αναστρέψιμος, άμεσος και ιδιαίτερα επιλεκτικός αναστολέας του ενεργού κέντρου του παράγοντα Xa. Δεν απαιτείται αντιθρομβίνη III για την αντιθρομβωτική δράση. Η απιξαμπάνη αναστέλλει τον ελεύθερο και τον δεσμευμένο στο θρόμβο παράγοντα Xa και τη δράση της προθρομβινάσης. Η απιξαμπάνη δεν έχει άμεσες επιδράσεις στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, αλλά αναστέλλει εμμέσα την προκαλούμενη από την θρομβίνη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Αναστέλλοντας τον παράγοντα Xa, η απιξαμπάνη προλαμβάνει τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβου. Προκλινικές μελέτες της απιξαμπάνης σε πειραματικά μοντέλα έχουν αποδείξει αντιθρομβωτική δραση στην πρόληψη της αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης σε προστατευτικές για την αιμόσταση δόσεις.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της απιξαμπάνης αντικατοπτρίζουν τον μηχανισμό δράσης του (αναστολή του FXa). Ως αποτέλεσμα της αναστολής του FXa, η απιξαμπάνη επιμηκύνει τους χρόνους σε εξετάσεις πήξης του αίματος όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT), το INR και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Σε ενήλικες, οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας. Δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της απιξαμπάνης. Στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, η απιξαμπάνη μείωσε το ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης, έναν δείκτη μέτρησης της παραγωγής θρομβίνης στο ανθρώπινο πλάσμα.

Επίσης η απιξαμπάνη επιδεικνύει δραστικότητα κατά του Παράγοντα Xa μέσω της μείωσης της ενζυμικής δράσης του Παράγοντα Xa σε πολλαπλά εμπορικά δείγματα Παράγοντα αντι-Xa, ωστόσο τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των δειγμάτων. Δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ενήλικες είναι διαθέσιμα μόνο για την Rotachrom® Heparin χρωμογόνο δοκιμασία. Η δράση κατά του Παράγοντα Xa παρουσιάζει μία στενή άμεση γραμμική σχέση με τη συγκέντρωση της απιξαμπάνης στο πλάσμα, η οποία φτάνει στις μέγιστες τιμές τη στιγμή των μέγιστων συγκεντρώσεων της απιξαμπάνης στο πλάσμα. Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης στο πλάσμα και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa είναι σχεδόν γραμμική σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων απιξαμπάνης. Τα αποτελέσματα από τις παιδιατρικές μελέτες της απιξαμπάνης υποδεικνύουν ότι η γραμμική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa είναι σύμφωνη με τη σχέση που έχει τεκμηριωθεί προηγουμένως στους ενήλικες. Αυτό ενισχύει τον τεκμηριωμένο μηχανισμό δράσης της απιξαμπάνης ως εκλεκτικού αναστολέα του Παράγοντα Xa..

Ο Πίνακας 4 παρακάτω δείχνει την προβλεπόμενη έκθεση σε σταθερή κατάσταση και τη δράση κατά του Παράγοντα Xa για κάθε ένδειξη σε ενήλικες. Σε ασθενείς που λαμβάνουν απιξαμπάνη για την πρόληψη της ΦΘΕ κατόπιν εγχείρησης αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, τα αποτελέσματα αποδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 1,6-φορές στα μέγιστα εώς ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν απιξαμπάνη για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 1,7-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν απιξαμπάνη για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ ή για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 2,2-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα.

Πίνακας 4 Προβλεπόμενη έκθεση σε απιξαμπάνη σε σταθερή κατάσταση και δράση κατά του Παράγοντα Xa

	Apix. C_{max} (ng/mL)	**Apix. C_{min} (ng/mL)**	**Μέγιστη δράση apix. κατά του Παράγοντα Xa (IU/mL)**	**Ελάχιστη δράση apix. κατά του Παράγοντα Xa (IU/mL)**
	Διάμεσος [5^{th}, 95^{th} εκατοστημόριο]]			
Πρόληψη της ΦΘΕ: εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος				

2.5 mg δις ημερησίως	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής: ΜΒΚΜ				
2.5 mg δις ημερησίως *	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 mg δις ημερησίως	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)				
2.5 mg δις ημερησίως	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg δις ημερησίως	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg δις ημερησίως	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

*Πληθυσμός προσαρμοσμένης δόσης, βάσει 2 εκ των 3 κριτηρίων μείωσης δόσης στη μελέτη ARISTOTLE

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με απιξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντί Xa Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε απιξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων, π.χ., υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παιδιατρικές μελέτες της απιξαμπάνης χρησιμοποίησαν τον προσδιορισμό απιξαμπάνης Υγρού Αντι-Xa STA®. Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν ότι η γραμμική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa (ΑΧΑ) συνάδει με τη σχέση που έχει τεκμηριωθεί προηγουμένως στους ενήλικες. Αυτό ενισχύει τον τεκμηριωμένο μηχανισμό δράσης τ της απιξαμπάνης ως εκλεκτικού αναστολέα του Παράγοντα Xa.

Σε όλες τις βαθμίδες βάρους 9 έως ≥ 35 kg στη μελέτη CV185155, ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) ΑΧΑ min και ΑΧΑ max κυμάνθηκε μεταξύ 27,1 (22,2) ng/mL και 71,9 (17,3) ng/mL, που αντιστοιχεί σε γεωμετρικούς μέσους όρους (%CV) C_{minss} και C_{maxss} 30,3 (22) ng/mL και 80,8 (16,8) ng/mL. Οι εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε αυτά τα εύρη ΑΧΑ με τη χρήση του παιδιατρικού δοσολογικού σχήματος ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν δόση απιξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Σε όλες τις βαθμίδες βάρους 6 έως ≥ 35 kg στη μελέτη CV185362ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) ΑΧΑ min και ΑΧΑ max κυμάνθηκε μεταξύ 67,1 (30,2) ng/mL και 213 (41,7) ng/mL, που αντιστοιχεί σε γεωμετρικούς μέσους όρους (%CV) C_{minss} και C_{maxss} 71,3 (61,3) ng/mL και 230 (39,5) ng/mL. Οι εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε αυτά τα εύρη ΑΧΑ με τη χρήση του παιδιατρικού δοσολογικού σχήματος ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν δόση απιξαμπάνης 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Σε όλες τις βαθμίδες βάρους 6 έως ≥ 35 kg στη μελέτη CV185325, ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) ΑΧΑ min και ΑΧΑ max κυμάνθηκε μεταξύ 47,1 (57,2) ng/mL και 146 (40,2) ng/mL, που αντιστοιχεί σε γεωμετρικούς μέσους όρους (%CV) C_{minss} και C_{maxss} 50 (54,5) ng/mL και 144 (36,9) ng/mL. Οι εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε αυτά τα εύρη ΑΧΑ με τη χρήση του παιδιατρικού δοσολογικού σχήματος ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες που έλαβαν δόση απιξαμπάνης 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Η προβλεπόμενη έκθεση σταθερής κατάστασης και η δραστικότητα κατά του παράγοντα Xa από τις παιδιατρικές μελέτες υποδηλώνει ότι η διακύμανση της κορυφής σταθερής κατάστασης από την κορυφή στην κατώτατη τιμή στις συγκεντρώσεις της απιξαμπάνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη της ΦΘΕ: εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος

Το κλινικό πρόγραμμα της απιξαμπάνης σχεδιάστηκε για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της απιξαμπάνης στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ένα μεγάλο εύρος ενήλικων ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονταν σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 8.464 ασθενείς σε δύο κύριες, διπλά τυφλές πολυεθνικές μελέτες, οι οποίες συγκρίνανε την από του στόματος χορήγηση απιξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (4.236 ασθενείς) ή ενοξαπαρίνης 40 mg μία φορά ημερησίως (4.228 ασθενείς). Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονταν 1.262 ασθενείς (618 στην ομάδα της απιξαμπάνης) ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι, 1.004 ασθενείς (499 στην ομάδα της απιξαμπάνης) με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 kg), 1495 ασθενείς (743 στην ομάδα της απιξαμπάνης) με BMI≥ 33 kg/m^2, και 415 ασθενείς (203 στην ομάδα της απιξαμπάνης) με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η μελέτη ADVANCE-3 περιελάμβανε 5.407 ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου και η μελέτη ADVANCE-2 περιελάμβανε 3.057 ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης γόνατος. Οι ασθενείς έλαβαν είτε από του στόματος χορηγούμενο απιξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως είτε υποδορίως χορηγούμενη ενοξαπαρίνη 40 mg μία φορά ημερησίως. Η πρώτη δόση απιξαμπάνη δινόταν 12 έως 24 ώρες μετά την εγχείρηση, ενώ η χορήγηση ενοξαπαρίνης ξεκινούσε 9 έως 15 ώρες πριν την εγχείρηση. Τόσο την απιξαμπάνη όσο και η ενοξαπαρίνη δίνονταν για 32-38 ημέρες στη μελέτη ADVANCE-3 και για 10-14 ημέρες στη μελέτη ADVANCE-2.

Βάσει του ιατρικού ιστορικού των ασθενών στον υπό μελέτη πληθυσμό των μελετών ADVANCE-3 και ADVANCE-2 (8.464 ασθενείς), το 46% είχε υπέρταση, το 10% είχε υπερλιπιδαιμία, το 9% είχε διαβήτη και το 8% είχε στεφανιαία νόσο.

Η απιξαμπάνη ήταν στατιστικά ανώτερο στη μείωση του κύριου καταληκτικού σημείου, ένα σύνθετο όλων των επεισοδίων ΦΘΕ/θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας και του καταληκτικού σημείου της μείζονος ΦΘΕ, ένα σύνθετο εγγύς εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), μη θανατηφόρου Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ) και θανάτου που σχετίζεται με ΦΘΕ σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη στην εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης τόσο του ισχίου όσο και του γόνατος (βλ. Πίνακας 5).

Πίνακας 5 Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα από κύριες μελέτες φάσης III

Μελέτη	**ADVANCE-3 (ισχίο)**			**ADVANCE-2 (γόνατο)**		
Θεραπεία της μελέτης Δόση Διάρκεια θεραπείας	Απιξαμπάνη 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 35± 3 ημέρες	Τιμή p	Απιξαμπάνη 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 12± 2 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 12± 2 ημέρες	Τιμή p
Συνολική ΦΘΕ/θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας						
Αριθμός περιστατικών/υποκειμένων Αναλογία περιστατικού	27/1,949 1.39%	74/1,917 3.86%	< 0.0001	147/976 15.06%	243/997 24.37%	<0.0001
Σχετικός κίνδυνος 95% CI	0.36 (0.22, 0.54)			0.62 (0.51, 0.74)		
Μείζων ΦΘΕ						
Αριθμός περιστατικών/υποκειμένων Αναλογία περιστατικού	10/2,199 0.45%	25/2,195 1.14%	0.0107	13/1,195 1.09%	26/1,199 2.17%	0.0373

Σχετικός κίνδυνος 95% CI	0.40 (0.15, 0.80)			0.50 (0.26, 0.97)		

Τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, το σύνθετο της μείζονος και της ΚΣΜΜ αιμορραγίας, καθώς και της συνολικής αιμορραγίας έδειξαν παρόμοια ποσοστά για τους ασθενείς υπό θεραπεία με απιξαμπάνη 2,5 mg σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη 40 mg (βλ. Πίνακας 6). Σε όλα τα κριτήρια ως προς την αιμορραγία συμπεριλήφθηκε η αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης.

Πίνακας 6 Αποτελέσματα ως προς την αιμορραγία από κύριες μελέτες φάσης III*

	ADVANCE-3		**ADVANCE-2**	
	Απιξαμπάνη 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Απιξαμπάνη 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 12 ± 2 ημέρες
Σύνολο υπό θεραπεία	n = 2,673	n = 2,659	n = 1,501	n = 1,508
Περίοδος θεραπείας[1]				
Μείζων	22 (0.8%)	18 (0.7%)	9 (0.6%)	14 (0.9%)
Θανατηφόρος	0	0	0	0
Κύρια + ΚΣΜΜ	129 (4.8%)	134 (5.0%)	53 (3.5%)	72 (4.8%)
Όλες	313 (11.7%)	334 (12.6%)	104 (6.9%)	126 (8.4%)
Μετεγχειρητική περίοδος θεραπείας[2]				
Μείζων	9 (0.3%)	11 (0.4%)	4 (0.3%)	9 (0.6%)
Θανατηφόρος	0	0	0	0
Κύρια + ΚΣΜΜ	96 (3.6%)	115 (4.3%)	41 (2.7%)	56 (3.7%)
Όλες	261 (9.8%)	293 (11.0%)	89 (5.9%)	103 (6.8%)

*Σε όλα τα κριτήρια ως προς την αιμορραγία συμπεριλήφθηκε η αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης
[1]Περιλαμβάνει περιστατικά που συνέβησαν μετά την πρώτη δόση ενοξαπαρίνης (πριν την εγχείρηση)
[2]Περιλαμβάνει περιστατικά που συνέβησαν μετά την πρώτη δόση απιξαμπάνη (μετά την εγχείρηση)

Οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων αιμορραγίας, αναιμίας και μη φυσιολογικών τιμών τρανσαμινασών (π.χ., επίπεδα ALT) ήταν αριθμητικά χαμηλότερες σε ασθενείς που λάμβαναν απιξαμπάνη συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη σε μελέτες φάσης II και III σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου και γόνατος.

Στη μελέτη εγχείρησης αποκατάστασης γόνατος, κατά την προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας, διαγνώσθηκαν 4 περιστατικά πνευμονικής εμβολής στο σκέλος της απιξαμπάνης έναντι κανενός περιστατικού στο σκέλος της ενοξαπαρίνης. Δεν μπορεί να δοθεί κάποια εξήγηση για αυτό τον υψηλότερο αριθμό εμφάνισης πνευμονικής εμβολής.

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ)

Συνολικά 23.799 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα (ARISTOTLE: απιξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης, AVERROES: απιξαμπάνη έναντι ASA) συμπεριλαμβανομένων 11.927 που τυχαιοποιήθηκαν σε απιξαμπάνη. Το πρόγραμμα σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της απιξαμπάνης στην πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) και έναν ή περισσότερους πρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως:

- προηγούμενο εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA)
- ηλικία ≥ 75 ετών
- υπέρταση
- σακχαρώδης διαβήτης

- συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία ≥ II κατά NYHA)

Μελέτη ARISTOTLE

Στη μελέτη ARISTOTLE, συνολικά 18.201 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά τυφλή θεραπεία με απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως (ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς [4,7%], βλ. παράγραφο 4.2) ή βαρφαρίνη (επιθυμητό εύρος INR 2,0-3,0), οι ασθενείς εκτέθηκαν στη δραστική ουσία της μελέτης για ένα μέσο χρονικό διάστημα 20 μηνών.

Η μέση ηλικία ήταν 69,1 ετών, η μέση βαθμολογία CHADS2 ήταν 2,1 και το 18,9% των ασθενών είχαν προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Στη μελέτη, η απιξαμπάνη πέτυχε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στο κύριο καταληκτικό σημείο πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού ή ισχαιμικού) και συστηματικής εμβολής (βλ. ΠίνακαΠίνακας 7) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Πίνακας 7 Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη ARISTOTLE

	Απιξαμπάνη N=9.120 n (%/έτος)	**Βαρφαρίνη N=9.081 n (%/έτος)**	**Αναλογία κινδύνου (95% CI)**	**τιμή p**
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0114
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο				
Ισχαιμικό ή μη προσδιορισμένο	162 (0.97)	175 (1.05)	0.92 (0.74, 1.13)	
Αιμορραγικό	40 (0.24)	78 (0.47)	0.51 (0.35, 0.75)	
Συστηματική εμβολή	15 (0.09)	17 (0.10)	0.87 (0.44, 1.75)	

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη βαρφαρίνης, το διάμεσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 66%.

Η απιξαμπάνη επέδειξε μείωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε όλα τα διαφορετικά επίπεδα του TTR του κέντρου. Εντός του υψηλότερου τεταρτημόριου του TTR σύμφωνα με το κεντρο, η αναλογία κινδύνου για την απιξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,73 (95% CI, 0,38, 1,40).

Εξετάστηκαν τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία μείζονος αιμορραγίας και θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας σε μία προκαθορισμένη στρατηγική ιεραρχικών δοκιμών για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου 1 στη μελέτη. Στατιστικά σημαντική ανωτερότητα επιτεύχθηκε επίσης στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία τόσο για τη μείζονα αιμορραγία όσο και για το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας (βλ. Πίνακας 8). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR, τα παρατηρούμενα οφέλη της απιξαμπάνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη αναφορικά με το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας μειώνονται.

Πίνακας 8 Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη ARISTOTLE

	Απιξαμπάνη N =9.088 n (%/έτος)	**Βαρφαρίνη N =9.052 n (%/έτος)**	**Αναλογία κινδύνου (95% CI)**	**τιμή p**
Αιμορραγικές εκβάσεις				
Μείζων* *	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	< 0.0001
Θανατηφόρο	10 (0.06)	37 (0.24)		

Ενδοκράνια	52 (0.33)	122 (0.80)		
Μείζων + ΚΣΜΜ	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61, 0.75)	< 0.0001
Όλες	2356 (18.1)	3060 (25.8)	0.71 (0.68, 0.75)	< 0.0001
Λοιπά καταληκτικά σημεία				
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	603 (3.52)	669 (3.94)	0.89 (0.80, 1.00)	0.0465
Έμφραγμα μυοκαρδίου	90 (0.53)	102 (0.61)	0.88 (0.66, 1.17)	

* Η μείζων αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH).

Στη μελέτη ARISTOTLE, το συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν 1,8% για την απιξαμπάνη και 2,6% για τη βαρφαρίνη.

Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της βαθμολογίας CHADS2, της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και του διαβήτη ήταν σύμφωνες με τις κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη μελέτη.

Η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού και της αιμορραγίας του ορθού) ήταν 0,76%/έτος με απιξαμπάνη και 0,86%/έτος με βαρφαρίνη.

Τα αποτελέσματα για τη μείζονα αιμορραγία για τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της βαθμολογίας CHADS2, της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και του διαβήτη ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη μελέτη.

Μελέτη AVERROES

Στη μελέτη AVERROES συνολικά 5.598 ενήλικες ασθενείς που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ακατάλληλοι να λάβουν θεραπεία με VKA τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές ημερησίως (ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς [6,4%], βλ. παράγραφο 4.2) ή ASA. Το ASA χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως σε δόση 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), ή 324 mg (6,6%) σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς εκτέθηκαν στη δραστική ουσία της μελέτης για ένα μέσο χρονικό διάστημα 14 μηνών.

Η μέση ηλικία ήταν 69,9 ετών, η μέση βαθμολογία CHADS2 ήταν 2,0 και το 13,6% των ασθενών είχαν προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Στους συχνούς λόγους ακαταλληλότητας για θεραπεία με VKA στη μελέτη AVERROES περιλαμβάνονταν τα παρακάτω: η λήψη μετρήσεων του INR στα ζητούμενα διαστήματα ήταν αδύνατη/απίθανη (42,6%), ο ασθενής αρνήθηκε θεραπεία με VKA (37,4%), βαθμολογία CHADS2 = 1 και ο γιατρός δεν συνέστησε VKA (21,3%), αναξιοπιστία ασθενούς ως προς την τήρηση των οδηγιών των φαρμακευτικών προϊόντων VKA (15,0%), και δυσκολία/αναμενόμενη δυσκολία στην επικοινωνία με τον ασθενή σε περίπτωση επείγουσας αλλαγής της δόσης (11,7%).

Η μελέτη AVERROES διακόπηκε πρώιμα βάσει σύστασης από την ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων λόγω σαφών ενδείξεων μείωσης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής με ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας.

Στη μελέτη AVERROES, το συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,5% για την απιξαμπάνη και 1,3% για το ASA.

Στη μελέτη, η απιξαμπάνη πέτυχε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού ή ισχαιμικού ή μη προσδιορισμένου) ή συστηματικής εμβολής (βλ. Πίνακας 9) σε σύγκριση με το ASA.

Πίνακας 9 Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη AVERROES

	Απιξαμπάνη N = 2.807 n (%/έτος)	**ASA N = 2.791 n (%/έτος)**	**Αναλογία κινδύνου (95% CI)**	**τιμή p**
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή *	51 (1.62)	113 (3.63)	0.45 (0.32, 0.62)	<0.0001
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο				
Ισχαιμικό ή μη προσδιορισμένο	43 (1.37)	97 (3.11)	0.44 (0.31, 0.63)	
Αιμορραγικό	6 (0.19)	9 (0.28)	0.67 (0.24, 1.88)	
Συστηματική εμβολή	2 (0.06)	13 (0.41)	0.15 (0.03, 0.68)	
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή, έμφραγμα μυοκαρδίου, ή θάνατος αγγειακής αιτιολογίας *†	132 (4.21)	197 (6.35)	0.66 (0.53, 0.83)	0.003
Έμφραγμα μυοκαρδίου	24 (0.76)	28 (0.89)	0.86 (0.50, 1.48)	
Θάνατος αγγειακής αιτιολογίας	84 (2.65)	96 (3.03)	0.87 (0.65, 1.17)	
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας †	111 (3.51)	140 (4.42)	0.79 (0.62, 1.02)	0.068

* Αξιολογήθηκε με βάση τη στρατηγική διαδοχικών ελέγχων που σχεδιάστηκε για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου I στη μελέτη.
† Δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας μεταξύ της απιξαμπάνης και του ASA (βλ. Πίνακας 10).

Πίνακας 10 Αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη AVERROES

	Απιξαμπάνη N =2,798 n(%/έτος)	**ASA N = 2,780 n (%/έτος)**	**Αναλογία κινδύνου (95%CI)**	**τιμή p**
Μείζον*	45 (1.41)	29 (0.92)	1.54 (0.96, 2.45)	0.0716
Θανατηφόρο, n	5 (0.16)	5 (0.16)		
Ενδοκρανιακό, n	11 (0.34)	11 (0.35)		
Μείζον+ ΚΣΜΜ†	140 (4.46)	101 (3.24)	1.38 (1.07, 1.78)	0.0144
Όλα	325 (10.85)	250 (8.32)	1.30 (1.10, 1.53)	0.0017

* Η μείζων αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH).
† Κλινικά σημαντικό, μη μείζον

Ασθενείς με ΜΒΚΜ με ΟΣΣ ή/και που υποβάλλονται σε PCI

Η μελέτη AUGUSTUS, μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη με παραγοντικό σχεδιασμό 2 επί 2 ενέταξε 4.614 ενήλικες ασθενείς με ΜΒΚΜ οι οποίοι είχαν ΟΣΣ (43%) ή/και είχαν υποβληθεί σε PCI (56%). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με αναστολέα του P2Y12 (κλοπιδογρέλη: 90,3%) που συνταγογραφήθηκε σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο φροντίδας.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για έως και 14 ημέρες μετά το ΟΣΣ ή/και την PCI στη λήψη apixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως (2,5 mg δύο φορές ημερησίως, εάν ο ασθενής πληρούσε δύο ή περισσότερα κριτήρια για τη μείωση της δόσης. Το 4,2% έλαβε χαμηλότερη δόση) ή VKA και είτε ASA (81 mg μία φορά ημερησίως) είτε εικονικό φάρμακο. Η μέση ηλικία ήταν τα 69,9 έτη, το 94% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν είχε βαθμολογία CHA2DS2-VASc > 2, ενώ το 47% είχε βαθμολογία HAS-BLED > 3. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη VKA, το ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 56%, με το 32% του χρόνου χαμηλότερα από το TTR και το 12% υψηλότερα από το TTR.

Ο κύριος σκοπός της μελέτης AUGUSTUS ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας, με κύριο καταληκτικό σημείο τη μείζονα αιμορραγία κατά ISTH ή την ΚΣΜΜ αιμορραγία. Στη σύγκριση του apixaban έναντι του VKA, το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH ή της ΚΣΜΜ αιμορραγίας στον μήνα 6 παρουσιάστηκε σε 241 (10,5%) και 332 (14,7%) ασθενείς στο σκέλος apixaban και στο σκέλος VKA, αντίστοιχα (HR=0,69, 95% CI: 0,58, 0,82, αμφίπλευρο p<0,0001 για τη μη κατωτερότητα και p<0,0001 για την ανωτερότητα). Για τον VKA, πρόσθετες αναλύσεις με τη χρήση υποομάδων ανά TTR κατέδειξαν ότι το υψηλότερο ποσοστό αιμορραγιών συσχετιζόταν με το χαμηλότερο τεταρτημόριο του TTR. Το ποσοστό αιμορραγιών ήταν παρόμοιο μεταξύ του apixaban και του υψηλότερου τεταρτημορίου του TTR.

Στη σύγκριση ASA έναντι εικονικού φαρμάκου, το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH ή της ΚΣΜΜ αιμορραγίας στον μήνα 6 παρουσιάστηκε σε 367 (16,1%) και σε 204 (9,0%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2.23, αμφίπλευρο p<0,0001).

Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με apixaban, μείζονα ή ΚΣΜΜ αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 157 (13,7%) και σε 84 (7,4%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με VKA, μείζονα ή ΚΣΜΜ αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 208 (18,5%) και σε 122 (10,8%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Οι άλλες επιδράσεις της θεραπείας αξιολογήθηκαν ως δευτερεύον σκοπός της μελέτης, με σύνθετα καταληκτικά σημεία.

Στη σύγκριση του apixaban έναντι του VKA, το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή της νέας νοσηλείας παρουσιάστηκε σε 541 (23,5%) και σε 632 (27,4%) ασθενείς στο σκέλος apixaban και στο σκέλος VKA, αντίστοιχα. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή του ισχαιμικού επεισοδίου (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση της ενδοπρόθεσης ή επείγουσα επαναγγείωση) παρουσιάστηκε σε 170 (7,4%) και 182 (7,9%) ασθενείς στο σκέλος apixaban και στο σκέλος VKA, αντίστοιχα.

Στη σύγκριση του ASA έναντι του εικονικού φαρμάκου, το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή της νέας νοσηλείας παρουσιάστηκε σε 604 (26,2%) και σε 569 (24,7%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή του ισχαιμικού επεισοδίου (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση της ενδοπρόθεσης ή επείγουσα επαναγγείωση) παρουσιάστηκε σε 163 (7,1%) και σε 189 (8,2%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η μελέτη EMANATE, μια πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, συμπεριέλαβε 1.500 ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για λιγότερες από 48 ώρες και είχε προγραμματιστεί να υποβληθούν σε καρδιομετατροπή για ΜΒΚΜ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε apixaban ή ηπαρίνη και/ή VKA για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Πραγματοποιήθηκε ηλεκτρική και/ή φαρμακολογική καρδιομετατροπή μετά από τουλάχιστον 5 δόσεις apixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως [ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)] ή τουλάχιστον 2 ώρες μετά από δόση φόρτισης 10 mg [ή δόση φόρτισης 5 mg σε επιλεγμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)], εάν απαιτείται πρωιμότερη καρδιομετατροπή. Στην ομάδα του apixaban, 342

ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης (331 ασθενείς έλαβαν τη δόση των 10 mg και 11 ασθενείς έλαβαν τη δόση των 5 mg).

Δεν παρουσιάστηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (0%) στην ομάδα του apixaban (n = 753), ενώ παρουσιάστηκαν 6 (0,80%) αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA [n = 747, σχετικός κίνδυνος (RR) 0,00, 95% CI 0,00, 0,64]. Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας προκλήθηκε σε 2 ασθενείς (0,27%) στην ομάδα του apixaban και σε 1 ασθενή (0,13%) στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα συστηματικής εμβολής.

Συμβάντα μείζονος αιμορραγίας και κλινικά σημαντικής μη μείζονος (ΚΣΜΜ) αιμορραγίας προκλήθηκαν σε 3 (0,41%) και 11 (1,50%) ασθενείς, αντίστοιχα, στην ομάδα του apixaban, σε σύγκριση με 6 (0,83%) και 13 (1,80%) ασθενείς στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA.

Αυτή η διερευνητική μελέτη κατέδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας με apixaban και ηπαρίνη και/ή VKA, στο πλαίσιο της καρδιομετατροπής.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)

Το κλινικό πρόγραμμα σε ενήλικες (AMPLIFY: απιξαμπάνη έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης, AMPLIFY-EXT: απιξαμπάνη έναντι εικονικού φαρμάκου) σχεδιάστηκε ώστε να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της απιξαμπάνης για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ (AMPLIFY), και για την παρατεταμένη θεραπεία για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από 6 έως 12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής για ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ (AMPLIFY-EXT). Και οι δύο μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλές, πολυεθνικές δοκιμές σε ασθενείς με συμπτωματική εγγύς ΕΒΦΘ ή συμπτωματική ΠΕ. Όλα τα κύρια καταληκτικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη, τυφλοποιημένη επιτροπή.

Μελέτη AMPLIFY

Στη μελέτη AMPLIFY συνολικά 5.395 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με απιξαμπάνη 10 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από απιξαμπάνη 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες, ή σε θεραπεία με ενοξαπαρίνη 1 mg/kg χορηγούμενη υποδόρια δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 5 ημέρες (μέχρι INR 2) και βαρφαρίνη (επιθυμητό εύρος INR 2,0-3.0) χορηγούμενη από στόματος για 6 μήνες.

Η μέση ηλικία ήταν τα 56,9 έτη και το 89,8% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε απρόκλητα επεισόδια ΦΘΕ.

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη βαρφαρίνης, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (INR 2,0-3,0) ήταν 60,9. Η απιξαμπάνη έδειξε να μειώνει τα ποσοστά υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ ή θανάτου σχετιζόμενου με ΦΘΕ σε όλα τα διαφορετικά επίπεδα του TTR του κέντρου. Εντός του υψηλότερου τεταρτημόριου του TTR σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου για την απιξαμπάνη έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ήταν 0,79 (95% CI, 0,39, 1,61).

Στη μελέτη, η απιξαμπάνη καταδείχθηκε ως μη κατώτερο της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης στο συνδυασμένο κύριο καταληκτικό σημείο τεκμηριωμένης υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ (μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ ή μη θανατηφόρος ΠΕ) ή σχετιζόμενου με ΦΘΕ θανάτου (βλ. Πίνακας 11).

Πίνακας 11 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη μελέτη AMPLIFY

	Απιξαμπάνη N=2,609 n (%)	**Ενοξαπαρίνη/Βαρφαρίνη N=2,635 n (%)**	**Σχετικός κίνδυνος (95% CI)**
ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	59 (2.3)	71 (2.7)	0.84 (0.60, 1.18)*
ΕΒΦΘ	20 (0.7)	33 (1.2)	
ΠΕ	27 (1.0)	23 (0.9)	

Θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	12 (0.4)	15 (0.6)	
ΦΘΕ ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	84 (3.2)	104 (4.0)	0.82 (0.61, 1.08)
ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο	61 (2.3)	77 (2.9)	0.80 (0.57, 1.11)
ΦΘΕ, θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία	73 (2.8)	118 (4.5)	0.62 (0.47, 0.83)

* Μη κατώτερο σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη (τιμή p <0,0001)

Η αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης στην αρχική θεραπεία της ΦΘΕ ήταν σταθερή μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία για ΠΕ [σχετικός κίνδυνος 0,9, 95% CI (0,5, 1,6)] ή ΕΒΦΘ [σχετικός κίνδυνος 0,8, 95% CI (0,5, 1,3)]. Η αποτελεσματικότητα σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων ηλικίας, φύλου, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), νεφρικής λειτουργίας, έκτασης του δείκτη ΠΕ, θέσης του θρόμβου ΕΒΦΘ και προηγούμενης παρεντερικής χρήσης ηπαρίνης, ήταν γενικά σταθερή.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία. Στη μελέτη, η απιξαμπάνη ήταν στατιστικά ανώτερο της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας [σχετικός κίνδυνος 0,31, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (0,17, 0,55), τιμή P <0,0001] (βλ. Πίνακα Πίνακας 12).

Πίνακας 12 Αποτελέσματα ως προς την αιμορραγία στη μελέτη AMPLIFY

	Απιξαμπάνη N=2,676 n (%)	**Ενοξαπαρίνη/Βαρφαρίνη N=2,689 n (%)**	**Σχετικός κίνδυνος (95% CI)**
Μείζων	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55)
Μείζων + ΚΣΜΜ	115 (4.3)	261 (9.7)	0.44 (0.36, 0.55)
Ελάσσων	313 (11.7)	505 (18.8)	0.62 (0.54, 0.70)
Όλες	402 (15.0)	676 (25.1)	0.59 (0.53, 0.66)

Τα ποσοστά τεκμηριωμένης μείζονος αιμορραγίας και ΚΣΜΜ αιμορραγίας σε οποιοδήποτε ανατομικό σημείο ήταν γενικά χαμηλότερα στην ομάδα της απιξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης. Τεκμηριωμένη μείζων αιμορραγία από το γαστρεντερικό κατά ISTH παρουσιάστηκε σε 6 (0,2%) ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με απιξαμπάνη και σε 17 (0,6%) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη.

Μελέτη AMPLIFY-EXT

Στη μελέτη AMPLIFY-EXT συνολικά 2.482 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με απιξαμπάνη 2,5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως, απιξαμπάνη 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως ή με εικονικό φάρμακο για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση 6 έως 12 μηνών αρχικής αντιπηκτικής αγωγής. Από αυτούς, 836 ασθενείς (33,7%) συμμετείχαν στη μελέτη AMPLIFY πριν την εγγραφή τους στη μελέτη AMPLIFY-EXT.

Η μέση ηλικία ήταν 56,7 έτη και το 91,7% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε απρόκλητα επεισόδια ΦΘΕ.

Στη μελέτη, και οι δύο δόσεις απιξαμπάνη ήταν στατιστικά ανώτερες του εικονικού φαρμάκου ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο συμπτωματικής υποτροπιάζουσας ΦΘΕ (μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ ή μη θανατηφόρος ΠΕ) ή θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας (βλ. Πίνακας 13).

Πίνακας 13 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη μελέτη AMPLIFY-EXT

	Απιξαμπάνη	**Απιξαμπάνη**	**Εικονικό φάρμακο**	**Σχετικός κίνδυνος (95% CI)**

	2.5 mg (N=840)	**5.0 mg (N=813)**	**(N=829)**	**Apix 2.5 mg έναντι εικονικού φαρμάκου**	**Apix 5.0 mg έναντι εικονικού φαρμάκου**
	n (%)				
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	19 (2.3)	14 (1.7)	77 (9.3)	0.24 (0.15, 0.40)¥	0.19 (0.11, 0.33)¥
ΕΒΦΘ*	6 (0.7)	7 (0.9)	53 (6.4)		
ΠΕ*	7 (0.8)	4 (0.5)	13 (1.6)		
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	6 (0.7)	3 (0.4)	11 (1.3)		
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	14 (1.7)	14 (1.7)	73 (8.8)	0.19 (0.11, 0.33)	0.20 (0.11, 0.34)
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο	14 (1.7)	14 (1.7)	76 (9.2)	0.18 (0.10, 0.32)	0.19 (0.11, 0.33)
Μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ†	6 (0.7)	8 (1.0)	53 (6.4)	0.11 (0.05, 0.26)	0.15 (0.07, 0.32)
Μη θανατηφόρος ΠΕ†	8 (1.0)	4 (0.5)	15 (1.8)	0.51 (0.22, 1.21)	0.27 (0.09, 0.80)
Θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	2 (0.2)	3 (0.4)	7 (0.8)	0.28 (0.06, 1.37)	0.45 (0.12, 1.71)

¥ τιμή $p < 0.0001$

* Για ασθενείς με περισσότερα από ένα συμβάντα να συμβάλλουν στο σύνθετο καταληκτικό σημείο, αναφέρθηκε μόνο το πρώτο συμβάν (π.χ. εάν ένας συμμετέχων παρουσίασε ΕΒΦΘ και στη συνέχεια ΠΕ, αναφέρθηκε μόνο η ΕΒΦΘ)

† Κάθε συμμετέχων μεμονωμένα μπορούσε να παρουσιάσει περισσότερα από ένα συμβάντα και να αντιπροσωπευθεί και στις δύο ταξινομήσεις

Η αποτελεσματικότητα της απιξαμπάνης στην πρόληψη υποτροπής μιας ΦΘΕ διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων ηλικίας, φύλου, ΔΜΣ και νεφρικής λειτουργίας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Στη μελέτη, η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας και για τις δύο δόσεις απιξαμπάνη δεν ήταν στατιστικά διαφορετική από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας + ΚΣΜΜ, ελάσσονος αιμορραγίας και όλων των αιμορραγιών μεταξύ των ομάδων απιξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακας 14).

Πίνακας 14 Αποτελέσματα ως προς την αιμορραγία στη μελέτη AMPLIFY-EXT

	Απιξαμπάνη	Απιξαμπάνη	Εικονικό φάρμακο	Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2.5 mg vs. Placebo	Apix 5.0 mg vs. Placebo
	n (%)				

Μείζων	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49 (0.09, 2.64)	0.25 (0.03, 2.24)
Μείζων + ΚΣΜΜ	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20 (0.69, 2.10)	1.62 (0.96, 2.73)
Ελάσσων	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)	1.26 (0.91, 1.75)	1.70 (1.25, 2.31)
Όλες	94 (11.2)	121 (14.9)	74 (9.0)	1.24 (0.93, 1.65)	1.65 (1.26, 2.16)

Τεκμηριωμένη αιμορραγία από το γαστρεντερικό κατά ISTH παρουσιάστηκε σε 1 (0,1%) ασθενή που έλαβε θεραπεία με απιξαμπάνη στη δόση των 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε κανέναν ασθενή στη δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και σε 1 (0,1%) ασθενή που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 28 ημερών έως < 18 ετών

Η μελέτη CV185325 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ενεργά ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη της απιξαμπάνης για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Αυτή η περιγραφική μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας συμπεριέλαβε 217 παιδιατρικούς ασθενείς που χρειάζονταν αντιπηκτική θεραπεία για ΦΘΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΦΘΕ: 137 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 1 (12 έως < 18 ετών), 44 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 2 (2 έως < 12 ετών), 32 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 3 (28 ημερών έως < 2 ετών) και 4 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 4 γέννηση έως < 28 ημερών). Το συμβάν αναφοράς ΦΘΕ επιβεβαιώθηκε με απεικόνιση και εκτιμήθηκε ανεξάρτητα. Πριν από την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με καθιερωμένη θεραπεία για έως και 14 ημέρες [η μέση διάρκεια (SD) της θεραπείας με αντιπηκτική αγωγή με καθιερωμένη θεραπεία πριν από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης ήταν 4,8 (2,5) ημέρες και το 92,3% των ασθενών ξεκίνησε ≤ 7 ημέρες]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε ένα κατάλληλο για την ηλικία σκεύασμα απιξαμπάνης (δόσεις προσαρμοσμένες ανάλογα με το σωματικό βάρος ισοδύναμες με δόση εφόδου 10 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες ακολουθούμενες από 5 mg δύο φορές ημερησίως στους ενήλικες) ή στην καθιερωμένη θεραπεία. Για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως < 18 ετών, η καθιερωμένη θεραπεία περιελάμβανε ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ), μη κλασματοποιημένες ηπαρίνες (ΜΚΗ) ή ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA). Για ασθενείς ηλικίας 28 ημερών έως < 2 ετών, η καθιερωμένη θεραπεία περιορίζοταν σε ηπαρίνες (ΜΚΗ ή ΗΧΜΒ). Η κύρια φάση θεραπείας διάρκεσε 42 έως 84 ημέρες για τους ασθενείς ηλικίας < 2 ετών και 84 ημέρες στους ασθενείς ηλικίας > 2 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας 28 ημερών έως < 18 ετών που τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη απιξαμπάνης είχαν την επιλογή να συνεχίσουν τη θεραπεία του απιξαμπάνης για 6 έως 12 επιπλέον εβδομάδες στη φάση επέκτασης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο σημείο όλων των απεικονιστικά επιβεβαιωμένων και τεκμηριωμένων συμπτωματικών και ασυμπτωματικών υποτροπιαζόντων συμβάντων ΦΘΕ και των θανάτων που σχετίζονταν με ΦΘΕ. Κανένας ασθενής σε καμία από τις ομάδες θεραπείας δεν είχε θάνατο σχετιζόμενο με ΦΘΕ. Συνολικά 4 (2,8%) ασθενείς στην ομάδα απιξαμπάνης και 2 (2,8%) ασθενείς στην ομάδα καθιερωμένης θεραπείας είχαν τουλάχιστον 1 τεκμηριωμένο συμπτωματικό ή ασυμπτωματικό υποτροπιάζον συμβάν ΦΘΕ.

Το διάμεσο εύρος της έκθεσης σε 143 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο σκέλος της απιξαμπάνης ήταν 84,0 ημέρες. Η έκθεση υπερέβη τις 84 ημέρες σε 67 (46,9%) ασθενείς. Το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ασφάλειας μείζονος και ΚΣΜΜ αιμορραγίας παρατηρήθηκε σε 2 (1,4%) ασθενείς που λάμβαναν απιξαμπάνης έναντι 1 (1,4%) ασθενούς που έλαβε καθιερωμένη θεραπεία, με RR 0,99 (95% CI 0,1, 10,8). Σε όλες τις περιπτώσεις, επρόκειτο για ΚΣΜΜ αιμορραγίες. Ελλάσων αιμορραγία αναφέρθηκε σε 51 (35,7%) ασθενείς στην ομάδα της απιξαμπάνης και 21 (29,6%) ασθενείς στην ομάδα της καθιερωμένης θεραπείας, με RR 1,19 (95% CI 0,8, 1,8).

Μείζων αιμορραγία ορίστηκε ως αιμορραγία που πληροί ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια: α (i) θανατηφόρα αιμορραγία, (ii) κλινικά εμφανής αιμορραγία σχετιζόμενη με μια μείωση στην αιμοσφαιρίνη (Hgb) κατά τουλάχιστον 20 g/L (2 g/dL) σε μία περίοδο 24 ωρών, (iii) αιμορραγία η οποία είναι οπισθοπεριτοναϊκή, πνευμονική, ενδοκρανιακή ή κατά τα άλλα αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα και (iv) αιμορραγία που απαιτεί χειρουργική επέμβαση σε χειρουργική αίθουσα (συμπεριλαμβανομένης της επεμβατικής ακτινολογίας).

ΚΣΜΜ αιμορραγία ορίστηκε ως η αιμορραγία που πληροί ένα ή και τα δύο από τα ακόλουθα: (i) εμφανής αιμορραγία για την οποία χορηγείται προϊόν αίματος και η οποία δεν αποδίδεται άμεσα στην υποκείμενη ιατρική κατάσταση του ατόμου και (ii) αιμορραγία που απαιτεί ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση για την αποκατάσταση της αιμόστασης, εκτός χειρουργικής αίθουσας.

Ελάσσων αιμορραγία ορίστηκε ως κάθε εμφανής ή μακροσκοπική ένδειξη αιμορραγίας που δεν πληροί τα παραπάνω κριτήρια είτε για μείζονα αιμορραγία είτε για κλινικά σχετιζόμενη, μη μείζονα αιμορραγία. Η εμμηνορροϊκή αιμορραγία ταξινομήθηκε ως έλασσον αιμορραγικό συμβάν παρά ως κλινικά σχετιζόμενο μη μείζον.

Σε 53 ασθενείς που εισήλθαν στη φάση επέκτασης και έλαβαν θεραπεία με απιξαμπάνη, δεν αναφέρθηκε κανένα συμβάν συμπτωματικής και ασυμπτωματικής υποτροπιάζουσας ΦΘΕ ή θνησιμότητας σχετιζόμενης με ΦΘΕ. Κανένας ασθενής στη φάση επέκτασης δεν παρουσίασε ένα τεκμηριωμένο μείζον αιμορραγικό συμβάν ή ένα αιμορραγικό συμβάν ΚΣΜΜ. Οχτώ (8/53, 15,1%) ασθενείς στη φάση επέκτασης παρουσίασαν ελάσσονα αιμορραγικά συμβάντα.

Υπήρξαν 3 θάνατοι στην ομάδα απιξαμπάνης και 1 θάνατος στην ομάδα καθιερωμένης θεραπείας, οι οποίοι αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή ως μη σχετιζόμενοι με τη θεραπεία. Κανένας από αυτούς τους θανάτους δεν οφειλόταν σε ΦΘΕ ή σε αιμορραγικό συμβάν σύμφωνα με την τεκμηρίωση που διενεργήθηκε από την ανεξάρτητη επιτροπή τεκμηρίωσης συμβάντων.

Η βάση δεδομένων ασφάλειας για την απιξαμπάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στη Μελέτη CV185325 για τη θεραπεία της ΦΘΕ και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ, η οποία συμπληρώνεται από τη μελέτη PREVAPIX-ALL και τη μελέτη SAXOPHONE για την πρωτογενή προφύλαξη της ΦΘΕ, καθώς και από τη μελέτη CV185118 για τη χορήγηση εφάπαξ δόσης. Περιλαμβάνει 970 παιδιατρικούς ασθενείς, 568 από τους οποίους έλαβαν απιξαμπάνη. Δεν υπάρχει εγκεκριμένη παιδιατρική ένδειξη για την πρωτογενή προφύλαξη της ΦΘΕ.

Πρόληψη ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ή λεμφοβλαστικό λέμφωμα (ΟΛΛ, ΛΛ)

Στη μελέτη PREVAPIX-ALL, συνολικά 512 ασθενείς ηλικίας ≥1 έως <18 ετών νεοδιαγνωσμένοι με ΟΛΛ ή ΛΛ, οι οποίοι υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία εφόδου συμπεριλαμβανομένης ασπαραγινάσης μέσω μιας μόνιμης συσκευής κεντρικής φλεβικής πρόσβασης, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 με ανοικτής επισήμανσης θρομβοπροφυλακτική αγωγή με απιξαμπάνη ή την καθιερωμένη θεραπεία (χωρίς συστηματική αντιπηκτική αγωγή). Η απιξαμπάνη χορηγήθηκε σύμφωνα με ένα σχήμα σταθερής δόσης, σε βαθμίδες σύμφωνα με το σωματικό βάρος, σχεδιασμένο για την απόδοση εκθέσεων συγκρίσιμων με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες που έχουν λάβει 2,5 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. Πίνακας 15). Η απιξαμπάνη παρασχέθηκε με τη μορφή δισκίου 2,5 mg, δισκίου 0,5 mg ή πόσιμου διαλύματος 0,4 mg/mL. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο σκέλος της απιξαμπάνης ήταν 25 ημέρες.

Πίνακας 15 Δοσολογία apixaban στη μελέτη PREVAPIX-ALL

Εύρος βάρους	**Χρονοδιάγραμμα δόσης**
6 έως <10,5 kg	0,5 mg δύο φορές την ημέρα
10,5 έως <18 kg	1 mg δύο φορές την ημέρα
18 έως <25 kg	1,5 mg δύο φορές την ημέρα
25 έως <35 kg	2 mg δύο φορές την ημέρα
≥35 kg	2,5 mg δύο φορές την ημέρα

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ένα σύνθετο αποτέλεσμα τεκμηριωμένης συμπτωματικής και ασυμπτωματικής μη θανατηφόρας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής, θρόμβωσης του εγκεφαλικού φλεβικού κόλπου και θανάτου σχετιζόμενου με φλεβική θρομβοεμβολή. Η επίπτωση του κύριου καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας ήταν 31 (12,1%) στο σκέλος της απιξαμπάνης έναντι 45 (17,6%) στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Η μείωση του σχετικού κινδύνου δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο.

Τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας τεκμηριώθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH. Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας, η μείζων αιμορραγία, παρουσιάστηκε στο 0,8% των ασθενών στο κάθε σκέλος θεραπείας. Αιμορραγία ΚΣΜΜ παρουσιάστηκε σε 11 ασθενείς (4,3%) στο σκέλος της απιξαμπάνης και σε 3 ασθενείς (1,2%) στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Το συνηθέστερο συμβάν ΚΣΜΜ που συνέβαλε στη διαφορά της θεραπείας ήταν η ήπιας έως μέτριας βαρύτητας επίσταξη. Συμβάντα ήπιας αιμορραγίας παρουσιάστηκαν σε 37 ασθενείς στο σκέλος της απιξαμπάνης (14,5%) και σε 20 ασθενείς (7,8%) στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας.

Πρόληψη θρομβοεμβολής (ΤΕ) σε παιδιατρικούς ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη καρδιακή νόσο

Η SAXOPHONE ήταν μια τυχαιοποιημένη 2:1 ανοικτή, πολυκεντρική, συγκριτική μελέτη σε ασθενείς ηλικίας 28 ημερών έως <18 ετών με συγγενή ή επίκτητη καρδιακή νόσο που χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή. Οι ασθενείς έλαβαν είτε απιξαμπάνη είτε την καθιερωμένη θρομβοπροφυλακτική αγωγή με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Η απιξαμπάνη χορηγήθηκε σύμφωνα με ένα σχήμα σταθερής δόσης, σε βαθμίδες σύμφωνα με το σωματικό βάρος, σχεδιασμένο για την απόδοση εκθέσεων συγκρίσιμων με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες που έχουν λάβει μια δόση 5 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. Πίνακας 16). Η απιξαμπάνη παρασχέθηκε με τη μορφή δισκίου 5 mg, δισκίου 0,5 mg ή πόσιμου διαλύματος 0,4 mg/mL. Η μέση διάρκεια έκθεσης στο σκέλος της απιξαμπάνης ήταν 331 ημέρες.

Πίνακας 16 Δοσολογία apixaban στη μελέτη SAXOPHONE

Εύρος βάρους	Χρονοδιάγραμμα δόσης
6 έως <9 kg	1 mg δύο φορές την ημέρα
9 έως <12 kg	1,5 mg δύο φορές την ημέρα
12 έως <18 kg	2 mg δύο φορές την ημέρα
18 έως <25 kg	3 mg δύο φορές την ημέρα
25 έως <35 kg	4 mg δύο φορές την ημέρα

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας, ένα σύνθετο αποτέλεσμα από τεκμηριωμένη, οριζόμενη με βάση την ISTH, μείζονα και ΚΣΜΜ αιμορραγία, παρουσιάστηκε σε 1 (0,8%) από τους 126 ασθενείς στο σκέλος της απιξαμπάνης και σε 3 (4,8%) από τους 62 ασθενείς στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ασφάλειας των τεκμηριωμένων μειζόνων, ΚΣΜΜ και του συνόλου των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν παρόμοια σε επίπτωση και στα δύο σκέλη θεραπείας. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ασφάλειας της διακοπής του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος, μη ανεκτικότητας ή αιμορραγίας αναφέρθηκε σε 7 (5,6%) συμμετέχοντες στο σκέλος της απιξαμπάνης και σε 1 (1,6%) συμμετέχοντα στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε οποιοδήποτε από τα σκέλη θεραπείας. Δεν υπήρξε κανένας θάνατος σε οποιοδήποτε από τα σκέλη θεραπείας.

Αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε προοπτικά για την περιγραφική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια λόγω της αναμενόμενης χαμηλής επίπτωσης εμφάνισης ΘΕ και αιμορραγικών επεισοδίων σε αυτόν τον πληθυσμό. Λόγω της παρατηρηθείσας χαμηλής επίπτωσης ΘΕ στη μελέτη αυτή, δεν κατέστη δυνατή η οριστική αξιολόγηση του οφέλους έναντι του κινδύνου.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zekuis 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη φλεβική και την αρτηριακή εμβολή και θρόμβωση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε ενήλικες, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της απιξαμπάνης είναι περίπου 50% για δόσεις μέχρι 10 mg. Η απιξαμπάνη απορροφάται γρήγορα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 3 έως 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Η πρόσληψη με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη C_{max} της απιξαμπάνης στη δόση των 10 mg. Η απιξαμπάνη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Η απιξαμπάνη επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική με τις δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της έκθεσης για τις από του στόματος χορηγούμενες δόσεις μέχρι 10 mg. Σε δόσεις ≥ 25 mg την απιξαμπάνη επιδεικνύει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διάλυση με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα. Οι παράμετροι έκθεσης στην απιξαμπάνη παρουσιάζουν χαμηλή έως μέτρια μεταβλητότητα, η οποία αποτυπώνεται στην μεταξύ των ασθενών και εντός των ασθενών μεταβλητότητα της τάξης του ~20% CV και ~30% CV, αντίστοιχα.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg απιξαμπάνη ως εναιώρημα 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 ml νερού, η έκθεση στο φάρμακο ήταν συγκρίσιμη με την έκθεση μετά τη χορήγηση από το στόμα 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg απιξαμπάνη υπό μορφή 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 g πολτού μήλου, οι τιμές C_{max} και AUC ήταν 21% και 16% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Η μείωση της έκθεσης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου απιξαμπάνη των 5 mg ως εναιώρημα σε 60 ml G5W μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, η έκθεση ήταν παρόμοια με την έκθεση που παρατηρήθηκε σε άλλες κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή υγιών ατόμων που έλαβαν από το στόμα εφάπαξ δόση 5 mg απιξαμπάνη υπό μορφή δισκίου.

Δεδομένου του προβλέψιμου, αναλογικού με τη δόση, φαρμακοκινητικού προφίλ της απιξαμπάνης, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί ισχύουν στις χαμηλότερες δόσεις απιξαμπάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η απιξαμπάνη απορροφάται γρήγορα, επιτυγχάνοντας μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης.

Κατανομή

Σε ενήλικες, η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι περίπου 87%. Ο όγκος κατανομής (Vss) είναι περίπου 21 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αποβολή της απιξαμπάνης γίνεται μέσω πολλών οδών. Από τη δόση της απιξαμπάνης που χορηγείται σε ενήλικες, το 25% περίπου ανιχνεύτηκε υπό τη μορφή μεταβολιτών, με την πλειονότητα να ανιχνεύεται στα κόπρανα. Η νεφρική απέκκριση της απιξαμπάνης ευθύνεται για το 27% περίπου της συνολικής κάθαρσης. Παρατηρήθηκε η επιπλέον συμβολή της έκκρισης μέσω των χοληφόρων και της άμεσης εντερικής απέκκρισης σε κλινικές και μη κλινικές μελέτες, αντίστοιχα.

Στους ενήλικες, η απιξαμπάνη έχει συνολική κάθαρση περίπου 3,3 L/ώρα και ημίσεια ζωή 12 ωρών περίπου.

Στα παιδιά, η απιξαμπάνη έχει συνολική φαινομενική κάθαρση περίπου 3,0 L/ώρα.

Η O-απομεθυλίωση και η υδροξυλίωση στην 3-οξο-πιπεριδινύλο ρίζα αποτελούν τις κύριες τοποθεσίες βιομετατροπής. Η απιξαμπάνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4/5 με μικρή συμμετοχή από τα CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 και 2J2. Η αμετάβλητη απιξαμάνη αποτελεί το βασικό

σχετικό με τη δραστική ουσία συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Η απιξαμπάνη είναι ένα υπόστρωμα μεταφορικών πρωτεϊνών, P-gp και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη δέσμευση της απιξαμπάνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος ειδικά για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (μεγαλύτεροι των 65 ετών) παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από τους νεότερους ασθενείς, με μέσες τιμές AUC υψηλότερες κατά 32% περίπου και καμία διαφορά στη C_{max}.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν φάνηκε καμία επίπτωση της εξασθενημένης νεφρικής λειτουργίας στη μέγιστη συγκέντρωση της απιξαμπάνης. Φάνηκε μία αύξηση στην έκθεση στην απιξαμπάνη σχετιζόμενη με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως μετρήθηκε μέσω της κάθαρσης της κρεατινίνης. Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 51 – 80 mL/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 50 mL/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις της απιξαμπάνης στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκαν κατά 16, 29 και 44%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης στο πλάσμα και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa.

Σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η AUC της απιξαμπάνης αυξήθηκε κατά 36% όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση απιξαμπάνη 5 mg αμέσως μετά την αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε άτομα με κανονική νεφρική λειτουργία. Η αιμοκάθαρση μείωσε την AUC της απιξαμπάνης κατά 14% σε αυτά τα άτομα με ESRD, όταν ξεκίνησε δύο ώρες μετά από την χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης απιξαμπάνη 5 mg, που αντιστοιχεί σε κάθαρση της απιξαμπάνης 18 mL/λεπτό. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με απιξαμπάνη.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών, η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ορίζεται ως ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) μικρότερος από 30 mL/min/1,73 m^2 επιφάνειας σώματος (BSA). Στη μελέτη CV185325, σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών, οι τιμές ουδού που ορίζουν τη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ανά φύλο και μεταγεννητική ηλικία συνοψίζονται στον Πίνακας 17 παρακάτω. Η καθεμία αντιστοιχεί σε eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2 BSA για ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών.

Πίνακας 17 Τιμές ουδού επιλεξιμότητας eGFR για τη μελέτη CV185325

Μεταγεννητική ηλικία (φύλο)	**Εύρος αναφοράς GFR (mL/min/1,73 m^2)**	**Τιμή ουδού επιλεξιμότητας για eGFR***
1 εβδομάδα (άρρενα και θήλεα)	41 ± 15	≥ 8
2-8 εβδομάδες (άρρενα και θήλεα)	66 ± 25	≥ 12
> 8 εβδομάδες έως < 2 έτη (άρρενα και θήλεα)	96 ± 22	≥ 22
2-12 έτη (άρρενα και θήλεα)	133 ± 27	≥ 30
13-17 έτη (άρρενα)	140 ± 30	≥ 30
13-17 έτη (θήλεα)	126 ± 22	≥ 30

*Τιμή ουδού επιλεξιμότητας για τη συμμετοχή στη μελέτη CV185325, όπου ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) υπολογίστηκε σύμφωνα με την επικαιροποιημένη εξίσωση Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Αυτή η τιμή ουδού σύμφωνα με το πρωτόκολλο αντιστοιχούσε στην τιμή eGFR κάτω από την οποία ένας υποψήφιος ασθενής θεωρούνταν ότι είχε «ανεπαρκή νεφρική λειτουργία» που απέκλειε τη συμμετοχή στη μελέτη CV185325. Κάθε τιμή ουδού ορίστηκε ως eGFR < 30% 1 τυπικής απόκλισης (SD) κάτω από το εύρος αναφοράς του GFR για την ηλικία και το φύλο. Οι τιμές ουδού για ασθενείς

ηλικίας < 2 ετών αντιστοιχούν σε eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2, που αποτελεί τον συμβατικό ορισμό της σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς ηλικίας > 2 ετών.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης ≤ 55 mL/min/1,73 m2 δεν συμμετείχαν στη μελέτη CV185325, αν και εκείνοι με ήπια έως μέτρια επίπεδα νεφρικής δυσλειτουργίας (eGFR ≥ 30 έως < 60 mL/min/1,73 m2 BSA) κατάλληλοι για ένταξη. Με βάση τα δεδομένα για τους ενήλικες και τα περιορισμένα δεδομένα σε όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απιξαμπάνη, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η απιξαμπάνη δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη όπου συγκρίθηκαν 8 άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child-Pugh A 5 (n = 6) και βαθμός 6 (n = 2), και 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child Pugh B 7 (n = 6) και βαθμός 8 (n = 2), με 16 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική εφάπαξ δόσης της απιξαμπάνης 5 mg δεν άλλαξαν σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Οι αλλαγές στη δράση κατά του Παράγοντα Xa και το INR ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ατόμων με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και των υγιών ατόμων.

Η απιξαμπάνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Η έκθεση στην απιξαμπάνη ήταν περίπου 18% υψηλότερη σε γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.

Οι διαφορές μεταξύ των φύλων στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες δεν μελετήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Εθνική καταγωγή και φυλή

Τα αποτελέσματα όλων των μελετών φάσης Ι δεν έδειξαν καμία ευδιάκριτη διαφορά στη φαρμακοκινητική της απιξαμπάνης μεταξύ Λευκών/Καυκάσιων, Ασιατών και Έγχρωμων/Αφρο-Αμερικάνων υποκειμένων. Τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε επίπεδο πληθυσμού ασθενών που έλαβαν απιξαμπάνη ήταν γενικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα της φάσης Ι.

Οι διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες που σχετίζονται με την εθνική καταγωγή και τη φυλή δεν μελετήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Σωματικό βάρος

Συγκριτικά με την έκθεση ατόμων με σωματικό βάρος 65 έως 85 kg σε απιξαμπάνη, το σωματικό βάρος > 120 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου χαμηλότερη έκθεση και το σωματικό βάρος < 50 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου υψηλότερη έκθεση.

Η χορήγηση της απιξαμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται σε σχήμα σταθερής δόσης ανά κλίμακα σωματικού βάρους.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Σε ενήλικες, η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης στο πλάσμα και πολλά φαρμακοδυναμικά καταληκτικά σημεία (δράση κατά του Παράγοντα Xa, INR, PT, aPTT) έχουν αξιολογηθεί μετά από τη χορήγηση ευρέος φάσματος δόσεων (0.5 – 50 mg). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης στο πλάσμα και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα μέσω ενός γραμμικού μοντέλου. Η PK/PD σχέση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ήταν σύμφωνη με αυτή που παρουσίασαν τα υγιή υποκείμενα.

Παρομοίως, τα αποτέσματα από την ΦΚ/ΦΔ αξιολόγηση της απιξαμπάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς υποδεικνύουν μια γραμμική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του apixaban και της ΑΧΑ. Αυτή είναι σύμφωνη με τη σχέση που είχε προηγουμένως τεκμηριωθεί σε ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανομένων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, γονιμότητας και ανάπτυξη κατά την εμβρυϊκή φάση και τοξικότητα σε εφήβους.

Οι κυριότερες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν εκείνες που σχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική δράση της απιξαμπάνης στις παραμέτρους πήξης του αίματος. Στις μελέτες τοξικότητας βρέθηκε μικρή έως καμία τάση αιμορραγίας. Ωστόσο, δεδομένου ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε χαμηλότερη ευαισθησία των μη κλινικών ειδών σε σχέση με τον άνθρωπο, το αποτέλεσμα αυτό πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, όταν επεκτείνεται στον άνθρωπο.

Στο γάλα αρουραίων βρέθηκε υψηλή αναλογία γάλακτος – μητρικού πλάσματος (κατά προσέγγιση C_{max} 8, κατά προσέγγιση AUC 30), πιθανά λόγω της ενεργητικής μεταφοράς μέσα στο γάλα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:
Λακτόζη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (PH 102) (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:
Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Λακτόζη μονοϋδρική
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)
Τριακετίνη (E1518)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)
Καθαρό νερό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες των 10, 20, 30, 60, και 90 δισκίων σε διαφανείς κυψέλες (blisters) PVC/PVdC-Alu που συσκευάζονται σε χάρτινο κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Οδηγίες για χορήγηση μέσω ρινογαστρικών (NG) σωλήνων.

Το προϊόν μπορεί να θρυμματιστεί και να εναιωρηθεί σε 60 ml νερού ή διαλύματος δεξτρόζης 5% σε νερό (D5W) και να χορηγηθεί άμεσα μέσω ρινογαστρικού (NG) σωλήνα.

1. Πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου, βεβαιωθείτε ότι ο εντερικός σωλήνας σίτισης είναι ελεύθερος από οποιεσδήποτε αποφράξεις.
2. Εκπλύνετε τον σωλήνα με 5 ή 10 ml νερού ή διαλύματος δεξτρόζης 5% σε νερό.
3. Χορηγήστε την απαιτούμενη δόση του εναιωρήματος του προϊόντος στον σωλήνα, χρησιμοποιώντας κατάλληλη συσκευή μέτρησης.
4. Εκπλύνετε αμέσως ξανά τον σωλήνα με 5 ή 10 ml νερού ή διαλύματος δεξτρόζης 5% σε νερό.

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις για την απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HYALU-MED ΕΠΕ,
Γεωργίου Παπανδρέου 159,
14452 Μεταμόρφωση Αττικής, Ελλάδα
Τηλ: 210 2818738,
email: info@hyalumed.gr

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zekuis f.c. tablets 2.5 mg: 147522/2-12-2025

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2-12-2025

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2-12-2025