

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELIQUIS® 2.5 mg film kaplı tablet.

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Apiksaban: 2.5 mg

**Yardımcı maddeler:**

Laktoz: 51.43 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir tarafında 893, diğer tarafında 2½ baskısı olan, sarı, yuvarlak tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Elektif kalça veya diz replasmanı operasyonu geçirmiş yetişkin hastalarda venöz tromboembolik olayların (VTE) önlenmesi.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Tavsiye edilen ELIQUIS dozu günde iki kez oral yolla alınan 2.5 mg'dır. İlk doz operasyondan 12 ila 24 saat sonra alınmalıdır.

Hekim, bu zaman aralığı boyunca uygulama zamanına karar vermek için operasyon sonrası kanama riskleri kadar VTE profilaksisi için erken antikoagülasyonun potansiyel yararlarını da göz önüne alabilir.

Kalça replasmanı operasyonu geçiren hastalarda, tavsiye edilen tedavi süresi 32 ila 38 gündür.

Diz replasmanı operasyonu geçiren hastalarda, tavsiye edilen tedavi süresi 10 ila 14 gündür.

Eğer bir doz atlanırsa, hasta ELIQUIS'i hemen almalı ve sonrasında önceden olduğu gibi günde iki kez almaya devam etmelidir.

Parenteral bir antikoagülasyondan apiksaban tedavisine geçiş (veya tam tersi), bir sonraki planlanmış dozlamada yapılabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

**Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir.

ELIQUIS yemeklerle birlikte veya tek başına, su ile alınmalıdır.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi < 15 mL/dk olan veya diyalize giren hastalarda klinik deneyim olmadığından, bu hastalarda ELIQUIS tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 15-29 mL/min) olan hastalardaki sınırlı klinik deneyim, bu hasta popülasyonunda apiksabanın plazma konsantrasyonunun arttığını göstermektedir. Bu nedenle bu hastalarda apiksaban dikkatli kullanılmalıdır.

Hafif veya orta böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

### **Karaciğer yetmezliği:**

ELIQUIS, koagülopati ve klinik önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

ELIQUIS'in ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Hafif veya orta karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A veya B) olan hastalarda ELIQUIS dikkatle kullanılmalıdır. Hafif veya orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Artmış karaciğer enzimleri (ALT/AST > 2 x NÜS) veya total bilirubin  $\geq$  1.5 x NÜS olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle ELIQUIS bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). ALT, operasyon öncesi standart bir değerlendirme olarak ölçülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

### **Pediyatrik popülasyon:**

ELIQUIS'in güvenlik ve etkililiği 18 yaş altı çocuklarda belirlenmemiştir. Bu konuya ilişkin veri bulunmamaktadır.

### **Geriatrik popülasyon**

Doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

### **Vücut ağırlığı**

Doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

### **Cinsiyet**

Doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Etkin bileşen veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Klinik olarak anlamlı aktif kanama.
- Koagülopati ve klinik olarak önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı. (Bkz. Bölüm 5.2).

## **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

### **Kanama riski**

Diğer antikoagülanlar ile olduğu gibi, ELIQUIS kullanan hastalar da kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. Konjenital veya edinilmiş kanama hastalıkları, aktif ülseratif gastrointestinal hastalık, bakteriyel endokardit, trombositopeni, trombosit bozuklukları, hemorajik inme öyküsü, ciddi kontrolsüz hipertansiyon ve yakın zamanda geçirilmiş beyin, omurilik veya oftalmolojik operasyon gibi aktif kanama riski barındıran

rahatsızlıkları olan hastalarda ELIQUIS'in dikkatle kullanılması tavsiye edilir. Şiddetli kanama görülürse ELIQUIS kullanımı durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8 ve 4.9).

#### Böbrek yetmezliği

Kreatinin klerensi <15 mL/dk olan ve diyalize giren hastalarda klinik deneyim olmadığından, apiksaban bu hastalarda tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 15-29 mL/min) olan hastalardaki sınırlı klinik deneyim, bu hasta popülasyonunda apiksaban plazma konsantrasyonunun arttığını göstermektedir. Dolayısıyla potansiyel olarak artmış kanama riski nedeniyle, bu hastalarda tek başına veya asetilsalisilik asitle birlikte apiksaban dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Hafif veya orta böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

#### Yaşlı Hastalar

ELIQUIS'in asetilsalisilik asit ile birlikte uygulandığı yaşlı hastalarda klinik deneyim sınırlıdır. Potansiyel yüksek kanama riski nedeniyle bu kombinasyon dikkatli kullanılmalıdır.

#### Karaciğer yetmezliği

Koagülopati ve klinik önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olanlarda ELIQUIS kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

ELIQUIS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

ELIQUIS, hafif veya orta karaciğer yetmezliği (Child Pugh A veya B) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Artmış karaciğer enzimleri (ALT/AST > 2 x NÜS) veya total bilirubin  $\geq$  1.5 x NÜS olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle ELIQUIS bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). ALT, operasyon öncesi standart bir değerlendirme olarak ölçülmelidir.

#### Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ve P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile etkileşim

Azol-antimikotikler (ör. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) ve HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) gibi hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olan ilaçlarla sistemik tedavi alan hastalarda ELIQUIS kullanımı önerilmemektedir. Bu tıbbi ürünler apiksaban maruziyetini 2-kat (Bkz. Bölüm 4.5) veya apiksaban maruziyetini artıran ek faktörler (ör. şiddetli böbrek yetmezliği) olduğunda daha fazla artırabilir.

#### CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri ile etkileşim

ELIQUIS'in, hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri (ör. rifampin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eş zamanlı kullanımı ELIQUIS maruziyetinde yaklaşık %50 oranında azalmaya neden olabilir. Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri dikkatle uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

#### Hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünler ile etkileşim

Hastalara, asetilsalisilik asiti de içeren non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) eş zamanlı uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Diğer trombosit agregasyon inhibitörleri veya diğer antitrombotik ajanların ELIQUIS ile eş zamanlı uygulanması tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

#### Spinal/epidural anestezi veya ponksiyon

Nöroaksiyel anestezi (spinal/epidural anestezi) veya spinal/epidural ponksiyon uygulandığında, tromboembolik komplikasyonların engellenmesi için antitrombotik ajanlar ile tedavi edilmiş hastalar uzun süreli veya kalıcı paralize neden olabilecek epidural ya da omurilik hematomu gelişme riski altındadır. Bu olaylara ilişkin risk, epidural kateterlerin post operatif kullanımı veya hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı ile artabilir. İlk ELIQUIS dozundan en az 5 saat önce, epidural kateterler çıkartılmalıdır. Travmatik veya tekrarlanan epidural ya da spinal ponksiyon ile de risk artabilir. Hastalar nörolojik bozukluk

(ör. bacaklarda uyuşukluk veya zayıflık, bağırsak veya mesane disfonksiyonu), belirti ve semptomları açısından sıklıkla izlenmelidir. Eğer nörolojik bozukluk görülürse, acilen tanı koyulması ve tedaviye başlanması gerekir. Nöroaksiyel girişim öncesi hekim, antikoagüle edilmiş hastalarda veya tromboprofilaksi için antikoagüle edilecek hastalarda olası yararlar ile riskleri değerlendirmelidir.

Intratekal veya epidural kateterlerle apiksaban uygulaması deneyimi bulunmamaktadır. Böyle bir ihtiyaç durumunda ve farmakokinetik verilere dayanarak; apiksabanın son dozu ile kateterin çıkarılması arasında 20-30 saatlik bir zaman aralığı (ör. 2 x yarı ömür) geçmelidir, ve kateterin çıkarılmasından önce en az bir doz atlanmalıdır. Sonraki apiksaban dozu, kateter çıkarıldıktan en az 5 saat sonra verilmelidir. Diğer antikoagülan ilaçlarla olduğu gibi; nöroaksiyel blok ile deneyim sınırlıdır ve nöroaksiyel blok olduğunda apiksaban kullanılırken çok dikkatli olunması önerilmektedir.

#### Kalça kırığı operasyonu

Apiksaban, etkinlik ve güvenliliğinin araştırılması amacıyla, kalça kırığı cerrahisine giren hastalardaki klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, ELIQUIS bu hastalarda tavsiye edilmemektedir.

#### Laboratuvar parametreleri

Beklendiği gibi pıhtılaşma testleri (ör. PT, INR ve aPTT) apiksabanın etki mekanizması tarafından etkilenir. Beklenen terapötik dozda bu pıhtılaşma testlerinde görülen değişimler az olmakla birlikte yüksek derecede değişkenlik göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

#### Yardımcı maddelere ilişkin bilgiler

ELIQUIS laktöz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü bir inhibitörü olan ketokonazol (günde bir kez 400 mg) ile apiksabanın birlikte kullanımı, ortalama apiksaban EAA'sında 2 kat artış ve ortalama apiksaban  $C_{maks}$  değerinde 1.6 kat artışa neden olmuştur. Azol-antimikotikleri (ör. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol ve posakonazol) ve HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) gibi hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olan ilaçlarla sistemik tedavi alan hastalarda ELIQUIS kullanımı önerilmemektedir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Apiksabanın eliminasyon yolları olan CYP3A4 ve P-gp'yi, orta derece inhibe eden aktif maddelerin apiksaban plazma konsantrasyonlarını daha az yükseltmeleri beklenir. Örneğin, orta derece CYP2A4 ve zayıf P-gp inhibitörü olarak görülmekte olan Diltiazem (günde bir kez 360 mg), ortalama apiksaban EAA değerinde 1.4 kat ve ortalama  $C_{maks}$  değerinde 1.3 kat artışa neden olmuştur. P-gp'nin inhibitörü olup CYP3A4'ü inhibe etmeyen naproksen (500 mg, tek doz), ortalama apiksaban EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla 1.5 kat ve 1.6 kat artışa neden olmuştur. CYP3A4 ve/veya P-gp'nin daha az kuvvetli inhibitörleri ile birlikte uygulanan apiksaban için doz ayarlaması gerekli değildir.

#### CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü bir indükleyicisi olan rifampin ile apiksabanın birlikte kullanımı, ortalama apiksaban EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla %54 ve %42 oranında azalmaya neden olmuştur. Apiksaban'ın diğer kuvvetli CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri (ör. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eş zamanlı kullanımı da apiksaban plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Bu ajanlarla eş zamanlı tedavi süresince apiksaban dozunun ayarlanması gerekli değildir, ancak hem CYP3A4 hem de P-gp'nin kuvvetli indükleyicileri dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

#### Antikoagülanlar

Enoksaparinin (40 mg tek doz) apiksaban (5 mg tek doz) ile kombine uygulamasından sonra, anti-Faktör Xa aktivitesi üzerinde aditif bir etki görülmüştür.

Artmış kanama riski nedeniyle, hastalar başka bir antikoagülan ile tedavi edilmekteyse dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

### Trombosit agregasyon inhibitörleri ve NSAİİ'ler

Apiksaban günde bir defa 325 mg asetilsalisilik asit ile birlikte kullanıldığında farmakokinetik veya farmakodinamik bir etkileşim görülmemiştir.

Apiksaban olmaksızın uygulanan antitrombosit ajanlara kıyasla, Faz I çalışmalarında klopidogrel (75 mg günde bir kez) veya günde bir kez klopidogrel 75 mg ve asetilsalisilik asit 162 mg kombinasyonu ile uygulanan apiksaban ile kanama zamanı, trombosit agregasyonu, veya pıhtılaşma testlerinde (PT, INR ve aPTT) önemli bir artış görülmemiştir.

P-gp'nin bir inhibitörü olan naproksen (500 mg), ortalama apiksaban EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla 1.5 kat ve 1.6 kat artışa neden olmuştur. Pıhtılaşma testlerinde apiksaban için benzer artışlar görülmüştür. Naproksen'in, araşidonik asit tarafından indüklenen trombosit agregasyonu üzerine olan etkisinde bir değişiklik görülmemiştir ve apiksaban ile naproksenin eş zamanlı uygulamasını takiben kanama zamanında klinik olarak anlamlı bir uzama tespit edilmemiştir.

Bu bulgulara rağmen, antitrombosit ajanlar apiksaban ile birlikte verildiğinde daha belirgin farmakodinamik cevap veren kişiler olabilir. Bu tıbbi ürünler tipik olarak kanama riskini arttıracığından, NSAİİ'ler (asetilsalisilik asit dahil) ile eş zamanlı tedavide ELIQUIS dikkatli kullanılmalıdır. Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan bir klinik çalışmada; apiksaban, asetilsalisilik asit ve klopidogrel'in üçlü kombinasyonu ile kanama riskinde belirgin bir artış raporlanmıştır. Fraksiyone olmamış heparinler ve heparin derivatları [düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) de dahil olmak üzere ], Faktör Xa'yı inhibe eden oligosakkaritler (ör. fondaparinux), direkt trombin II inhibitörleri (ör. desirudin), trombolitik ajanlar, GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, tienopiridinler (ör. klopidogrel), dipiridamol, dekstran, sülfınpirazon, vitamin K antagonistleri, ve diğer oral antikoagülanlar gibi ciddi kanama ile ilgili ajanlar ile ELIQUIS kullanımı önerilmemektedir.

### Diğer eş zamanlı tedaviler

Apiksaban, atenolol veya famotidin ile birlikte kullanıldığında klinik önem taşıyan farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşimler görülmemiştir. 10 mg apiksabanın 100 mg atenolol ile birlikte kullanımının apiksaban farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. İki ilacın birlikte uygulanmasını takiben, ortalama apiksaban EAA ve  $C_{maks}$  değerleri tek başına uygulamaya kıyasla sırasıyla % 15 ve % 18 azalmıştır. 10 mg apiksaban 40 mg famotidin ile kullanımının apiksaban EAA veya  $C_{maks}$  değerleri üzerinde bir etkisi yoktur.

### Apiksabanın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

*In vitro* apiksaban çalışmalarında CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 veya CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etki görülmemiş ve hastalarda görülen plazma konsantrasyonlarının pik plazma konsantrasyonundan anlamlı ölçüde fazla olduğu durumlarda CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) aktivitesi üzerinde zayıf inhibe edici etki tespit edilmiştir. Apiksaban,  $20 \mu M$ 'ye kadar olan konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5'i indüklememiştir. Bu nedenle, apiksabanın bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların metabolik klerensini etkilemesi beklenmez. Apiksaban belirgin bir P-gp inhibitörü değildir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, aşağıda açıklandığı gibi apiksaban digoksin, naproksen veya atenololün farmakokinetiğini anlamlı şekilde değiştirmemiştir.

*Digoksin:* Apiksaban (günde bir kez 20 mg) ile bir P-gp substratı olan digoksinin (günde bir kez 0.25 mg) birlikte kullanımı digoksin EAA veya  $C_{maks}$  değerlerini etkilememiştir. Yani apiksaban P-gp aracılı substrat taşınmasını etkilememektedir.

*Naproksen:* Tek doz apiksaban (10 mg) ile yaygın olarak kullanılan bir NSAİİ olan naproksenin (500 mg) tek doz olarak birlikte kullanımının naproksen EAA veya  $C_{maks}$  değerleri üzerinde bir etkisi yoktur.

*Atenolol:* Apiksaban (10 mg) ile yaygın kullanılan bir beta-bloker olan atenololün (100 mg) birlikte kullanımı atenolol farmakokinetiğini etkilememiştir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Gebelik dönemi**

Apiksabanın gebelikte kullanımına ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Apiksabanın gebelik sırasında kullanımı tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

### **Laktasyon dönemi**

Apiksabanın veya metabolitinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, apiksabanın sütle atıldığını göstermektedir. Sıçan sütünde, sütün maternal plazmaya oranı, olasılıkla süte aktif transport nedeniyle yüksek (Cmaks yaklaşık 8; AUC yaklaşık 30) bulunmuştur. Yenidoğanlarda ve infantlarda risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin durdurulması ya da apiksaban tedavisinin durdurulması/teviden kaçınılması için karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Apiksaban ile tedavi edilen hayvanlar ile yapılan çalışmalarda fertilite üzerinde bir etki görülmemiştir. Ancak, apiksaban ile tedavi edilen gebe sıçanların dişi yavrularında, çiftleşme ve fertilitede düşüş gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

ELIQUIS'in araç veya makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur veya önemsiz düzeydedir.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Apiksabanın güvenliliği, majör ortopedik operasyon geçiren (elektif kalça replasmanı veya elektif diz replasmanı) ve 38 güne kadar günde iki kez 2.5 mg apiksaban dozu ile tedavi edilen 5.924 hastayı içeren bir faz II ve üç faz III çalışmada değerlendirilmiştir.

Toplamda, günde iki kez apiksaban 2.5 mg ile tedavi edilen hastaların %11'inde advers reaksiyon görülmüştür. Diğer antikoagülanlar ile olduğu gibi, kanamaya yatkın organik lezyonlar gibi risk faktörleri varlığında apiksaban tedavisi ile kanama görülebilir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar anemi, hemoraji, çürük oluşumu ve bulantıdır. Advers reaksiyonlar cerrahi düzen içinde yorumlanmalıdır.

Bir Faz II çalışma ve üç faz III çalışmada görülen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı (MedDRA) ve frekansa göre aşağıda listelenmektedir. İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şu şekildedir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); Çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

## **Operasyon-sonrası ortopedik hastalarda tedavi ile ortaya çıkan advers reaksiyonlar**

### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Yaygın: Anemi (post-operatif hemorajik anemi ve ilgili laboratuvar parametreleri dahil)

Yaygın olmayan Trombositopeni (trombosit sayısında azalma dahil)

### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık

### **Göz bozuklukları**

Seyrek: Oküler hemoraji (konjunktival hemoraji dahil)

**Vasküler bozukluklar**

Yaygın: Hemoraji (hematom, ve vajinal ve üretral hemoraji dahil)

Yaygın olmayan: Hipotansiyon (prosedürel hipotansiyon dahil)

**Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozuklukları**

Yaygın olmayan: Epistaksis

Seyrek: Hemoptizi

**Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji (hematemez ve melena dahil), hematokezya

Seyrek: Rektal hemoraji, dişeti kanaması (jinjival kanama)

**Hepato-biliyer bozukluklar**

Yaygın olmayan: Transaminazlarda artış (yüksek alanin aminotransferaz ve anormal alanin aminotransferaz dahil), aspartat aminotransferazda artış, gamma-glutamiltansferazda artış, anormal karaciğer fonksiyon testleri, kan alkalın fosfatazında artış, kan bilirubin düzeyinde artış

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları**

Seyrek: Kas hemorajisi

**Böbrek ve idrar yolu bozuklukları**

Yaygın olmayan: Hematüri (ilgili laboratuvar parametreleri dahil)

**Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Yaygın: Çürük

Yaygın olmayan: Prosedür sonrası hemoraji (prosedür sonrası hematoma, yara kanaması, damar giriş bölgesi hematomu ve kateter bölgesi hematomu dahil), yara sızıntısı, kesi bölgesi kanaması (kesi- bölgesi hematomu dahil), operatif kanama

Diğer antikoagülanlar ile olduğu gibi, ELIQUIS herhangi bir doku veya organdan kaynaklanan artmış gizli veya aşırı kanama riski ile ilişkili olabilir ve bunlar post-hemorajik anemiye neden olabilmektedir. Belirtiler, semptomlar ve ciddiyet kanama yeri ve derecesi veya kapsamına göre değişkenlik gösterir (Bkz. Bölüm 4.4 Hemorajik Risk ve Bölüm 5.1).

**4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

ELIQUIS'in bir antidotu yoktur. ELIQUIS doz aşımı daha yüksek kanama riskine neden olabilir. Hemorajik komplikasyonlar görüldüğünde tedavi kesilmeli ve kanamanın kaynağı incelenmelidir. Cerrahi hemostaz veya taze donmuş plazma transfüzyonu gibi uygun bir tedaviye başlanması düşünülmelidir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, 3 ila 7 gün arasında 50 mg'a kadar olan dozlarda [7 gün süresince 25 mg BID ve 3 gün süresince 50 mg QD (tavsiye edilen maksimum günlük insan dozunun 10 katı)] oral yolla kullanılan apiksabanın sağlıklı gönüllülerde klinik olarak anlamlı bir advers etkisi görülmemiştir.

Köpeklerde yapılan klinik öncesi bir çalışmada, apiksaban uygulamasından sonraki 3 saat içinde aktif kömürün oral uygulamasının apiksaban maruziyetini azalttığı görülmüştür, bu nedenle, apiksaban doz aşımının tedavisinde aktif kömür düşünülebilir.

Eğer yukarıdaki yöntemlerle kontrol edilemeyen yaşamı-tehdit edici kanama varsa, rekombinant faktör VIIa uygulanması düşünülebilir. Ancak henüz apiksaban alan hastalarda rekombinant faktör VIIa kullanımı ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Kanamanın düzelmeye derecesine göre faktör VIIa ile tekrar doz ayarlaması ve titrasyon düşünülebilir.

**5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER****5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: {henüz belirlenmemiş}

ATC kodu: {kod} < henüz belirlenmemiş >

#### Etki mekanizması

Apiksaban kuvvetli, oral, reverzibl, direkt ve yüksek seçiciliğe sahip bir faktör Xa aktif bölge inhibitörüdür. Antitrombotik aktivite için antitrombin III'e ihtiyaç duymaz. Apiksaban serbest ve pıhtıya bağlı faktör Xa'yı ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder. Apiksabanın trombosit agregasyonu üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur ancak trombin aracılığıyla trombosit agregasyonunu dolaylı yoldan inhibe eder. Faktör Xa'yı inhibe ederek, apiksaban trombin üretimini ve trombüs gelişimini engeller. Hayvan modellerinde apiksabanın kullanıldığı klinik öncesi çalışmalarda, hemostazı temsil eden dozlarda arteriyel ve venöz trombozların engellendiği gösterilmiştir.

#### Farmakodinamik etkiler

Apiksabanın farmakodinamik etkileri etki mekanizmasının (FXa inhibisyonu) bir yansımasıdır. FXa inhibisyonunun bir sonucu olarak, apiksaban protrombin zamanı (PT), INR ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi pıhtılaşma testlerinin süresini uzatır. Beklenen terapötik dozlarda bu pıhtılaşma testlerinde görülen değişimler az olur ve büyük oranda değişkenlik gösterir. Apiksabanın farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için bu testlerin kullanılması önerilmez.

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler sadece Rotachrom Heparin kromojenik testi için mevcuttur ve sonuçlar aşağıda verilmiştir. Rotachrom Heparin kromojenik testinde Faktör Xa enzim aktivitesinde azalma ile görüldüğü üzere, apiksaban anti-FXa aktivitesi de göstermektedir. Anti-FXa aktivitesi ELIQUIS plazma konsantrasyonları ile yakın doğrusal ilişki göstererek, apiksaban pik plazma konsantrasyonlarında maksimum değerlere ulaşır. Apiksaban konsantrasyonu ve anti-FXa aktivitesi arasındaki ilişki geniş bir apiksaban doz aralığında doğrusaldır ve Rotachrom testinin doğruluğu klinik laboratuvarında kullanım için kabul edilebilir sınırlar arasında iyidir. Apiksabanın uygulanmasını takiben görülen doz ve konsantrasyon ile ilişkili değişimler, pıhtılaşma testlerine kıyasla anti-FXa aktivitesi ile daha belirgin ve daha az değişkendir.

Apiksaban 2.5 mg BID dozu ile tahmin edilen kararlı durum pik ve tüm anti-FXa aktivitesi sırasıyla 1.3 IU/mL (5./95. yüzdelerik değer 0.67-2.4 IU/mL) ve 0.84 IU/mL'dir (5./95. yüzdelerik değer 0.37-1.8 IU/mL), ve dozlama aralığı üzerinde tepe-vadi anti-FXa aktivitesinde 1.6 kattan az değişim olduğunu göstermektedir.

Apiksaban tedavisi maruziyetin izlenmesini gerektirmese de, Rotachrom anti-FXa testi apiksaban maruziyetinin klinik kararlar vermeye yardımcı olacağı aşırı doz veya acil cerrahi müdahale gibi istisnai durumlarda kullanımı faydalı olabilir.

#### Klinik etkinlik ve güvenilirlik

Apiksaban klinik programı, elektif kalça veya diz replasmanı geçiren yetişkin hastaları içeren geniş bir popülasyonda VTE'nin engellenmesinde apiksabanın etkinlik ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla tasarlanmıştır. Toplam 8464 hasta, günde iki kez oral 2.5 mg apiksaban veya günde bir kez 40 mg enoksaparin (4,228 hasta) alacak şekilde, iki pivotal, çiftkör ve çok uluslu çalışmada randomize edilmiştir. Bu toplam sayıya, 75 yaş veya üzeri 1262 hasta (apiksaban grubunda 618 hasta), düşük vücut ağırlığı olan 1004 hasta (apiksaban grubunda 499 hasta) ( $\leq 60$  kg), BMI  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> olan 1495 hasta (apiksaban grubunda 743 hasta) ve orta derece böbrek yetmezliği olan 415 hasta (apiksaban grubunda 203 hasta) dahildir. ADVANCE-3 çalışmasına elektif kalça replasmanı geçiren 5407 hasta ve ADVANCE-2 çalışmasına elektif diz replasmanı geçiren 3057 hasta alınmıştır. Gönüllüler, günde iki kez oral yolla verilen apiksaban 2.5 mg (po bid) veya günde bir kez subkütan uygulanan 40 mg enoksaparin (sc od) almışlardır. İlk apiksaban dozu operasyondan 12 ila 24 saat sonra verilirken enoksaparin operasyondan 9 ila 15 saat önce başlanmıştır. Hem apiksaban hem de enoksaparin ADVANCE-3 çalışmasında 32-38 gün ve ADVANCE-2 çalışmasında 10-14 gün süreyle verilmiştir.

ADVANCE-2 ve ADVANCE-3 çalışmalarında (8,464 hasta) çalışılan popülasyondaki hastaların medikal hikayelerine dayanarak, hastaların %46'sı hipertansiyon, %10'u hiperlipidemi, %9'u diyabet ve %8'i koroner arter hastasıydı.

VTE/tüm nedenlere bağlı ölümlerin bir bileşimi olan primer sonlanım noktasında ve proksimal DVT, fatal olmayan PE ve VTE-ilişkili ölümün bir bileşimi olan Majör VTE sonlanım noktasında apiksaban



enoksaparine kıyasla hem elektif kalça hem de diz replasmanı geçiren hastalarda istatistiksel olarak daha üstün azalma sağlamıştır.

Tablo1: Pivotal faz III çalışmalarında etkinlik sonuçları.

Çalışma	ADVANCE-3 (kalça)			ADVANCE-2 (diz)		
	Apiksaban	Enoksaparin	p-değeri	Apiksaban	Enoksaparin	p-değeri
Çalışma tedavisi	2.5 mg po bid	40 mg sc od		2.5 mg po bid	40 mg sc od	
Doz	2.5 mg po bid	40 mg sc od		2.5 mg po bid	40 mg sc od	
Tedavi süresi	35 ± 3 gün	35 ± 3 gün		12 ± 2 gün	12 ± 2 gün	
Toplam VTE/tüm nedenlere bağlı ölüm						
Olay/gönüllü sayısı	27/1949	74/1917	<0.0001	147/976	243/997	<0.0001
Olay Hızı	% 1.39	%3.86		% 15.06	% 24.37	
Bağlı Risk	0.36			0.62		
% 95 CI	(0.22, 0.54)			(0.51, 0.74)		
Majör VTE						
Olay/gönüllü sayısı	10/2199	25/2195	0.0107	13/1195	26/1199	0.0373
Olay Hızı	% 0.45	% 1.14		% 1.09	% 2.17	
Bağlı Risk	0.40			0.50		
% 95 CI	(0.15, 0.80)			(0.26, 0.97)		

Majör kanama, majör ve klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama kompoziti (CRNM), ve tüm kanamaları içeren güvenlik sonlanım noktalarında 40 mg enoksaparin ile tedavi edilen hastalara kıyasla ELIQUIS 2.5 mg ile tedavi edilenlerde benzer oranlar görülmüştür (Tablo 2). Tüm kanama kriterleri operasyon bölgesi kanamasını içermiştir.

Her faz III çalışmada da kanama, operasyondan 9 ila 15 saat önce verilmiş enoksaparin veya enjektabl plasebo olan çift kör çalışma ilacının ilk dozundan başlamak üzere değerlendirilmiştir. Tedavi sürecinde kanama ameliyattan 12-24 saat sonra verilen ilk apiksaban dozundan önce görülen olayları içerir. Operasyon sonrası tedavi sürecindeki kanama sadece operasyondan sonra verilen ilk dozu takiben görülen olayları içerir. Apiksaban grubunda görülen majör kanamaların yarıdan fazlası ilk apiksaban dozundan önce görülmüştür. Tablo 2'de, tedavi dönemi ve operasyon sonrası tedavi döneminde görülen kanama sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 2: Pivotal faz III çalışmalarında kanama sonuçları\*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2.5 mg po bid 35 ± 3 gün	Enoksaparin 40 mg sc od 35 ± 3 gün	Apiksaban 2.5 mg po bid 12 ± 2 gün	Enoksaparin 40 mg sc od 12 ± 2 gün
Tedavi edilenlerin tamamı	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
<b>Tedavi Süreci<sup>1</sup></b>				
Majör	22 (% 0.8)	18 (% 0.7)	9 (% 0.6)	14 (% 0.9)
Fatal	0	0	0	0
Majör + CRNM	129 (% 4.8)	134 (% 5.0)	53 (% 3.5)	72 (% 4.8)
Tümü	313 (% 11.7)	334 (% 12.6)	104 (% 6.9)	126 (% 8.4)
<b>Operasyon sonrası tedavi süreci<sup>2</sup></b>				
Majör	9 (% 0.3)	11 (% 0.4)	4 (% 0.3)	9 (% 0.6)
Fatal	0	0	0	0
Majör + CRNM	96 (% 3.6)	115 (% 4.3)	41 (% 2.7)	56 (% 3.7)
Tümü	261 (% 9.8)	293 (% 11.0)	89 (% 5.9)	103 (% 6.8)

\* tüm kanama kriterleri ameliyat bölgesi kanamasını içermektedir

<sup>1</sup> Enoksaparinin ilk dozundan sonra meydana gelen olayları içerir (operasyon öncesi)

<sup>2</sup> Apiksabanın ilk dozundan sonra meydana gelen olayları içerir (operasyon sonrası)

Kanama, anemi ve transaminaz düzeylerinde anormallik (ör. alanin aminotransferaz düzeyleri) gibi advers reaksiyonların toplam insidansı, elektif kalça ve diz replasmanı operasyonu geçiren hastalarda yapılan Faz II

ve faz III çalışmalarda enoksaparin alan hastalara kıyasla apiksaban alan hastalarda sayısal olarak daha düşüktür.

Diz replasmanı operasyonunda öngörülen tedavi süresi boyunca enoksaparin kolunda gözlenmemesine karşın, apiksaban kolunda 4 PE vakası saptanmıştır. Bu yüksek PE sayısı için bir açıklama verilememektedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

10 mg'a kadar dozlarda apiksabanın mutlak yararlanımı yaklaşık % 50'dir. Apiksaban hızla emilerek maksimum konsantrasyonuna (Cmaks) tablet alımını takip eden 3 ila 4 saat içinde ulaşır. Besinler ile birlikte alınması 10 mg dozunda apiksaban EAA veya Cmaks değerlerini etkilemez. Apiksaban besinler ile birlikte veya tek başına alınabilir.

Birey içi ve bireyler arası sırasıyla ~ % 20 ve ~ % 30 varyasyon katsayısı (CV) ile de gösterildiği gibi apiksabanın maruziyet parametreleri düşük ila orta derece değişkenlik gösterir.

### Dağılım:

İnsanlarda plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %87 oranındadır. Dağılım hacmi (Vss) yaklaşık 21 litredir.

### Biyotransformasyon:

3-oksopiperidinil fonksiyonel grubunun O-demetilasyonu ve hidroksilasyonu majör biyotransformasyon bölgeleridir. Apiksaban büyük oranda CYP3A4/5 tarafından metabolize edilir ve CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, ve 2J2 de küçük oranda katkıda bulunur. Değişmemiş apiksaban insan plazmasında bulunan majör ilaçla ilişkili bileşendir ve dolaşımda aktif metabolitler görülmez

### Eliminasyon

Apiksabanın birçok eliminasyon yolu vardır. İnsanlara uygulanan apiksaban dozunun yaklaşık %25'i metabolitler olarak, çoğunluğu feçes ile atılır. Apiksabanın renal atılımı toplam klerensin yaklaşık %27'sinden sorumludur. Biliyer ve doğrudan intestinal atılımdan ilave katkı sırasıyla klinik ve klinik dışı çalışmalarda izlenmiştir. Apiksaban taşıma proteinleri, P-gp ve meme kanseri direnç proteini (BSRP) için sübstrattır.

Apiksabanın total klerensi 3.3 L/sa olup yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Apiksaban farmakokinetiği doğrusaldır ve 10 mg'a kadar olan oral dozlarda maruziyet ile orantısız artış gösterir. Apiksaban,  $\geq 25$  mg dozlarında, çözünme ile sınırlı emilim ile biyoyararlanımda azalma gösterir.

## Hastalardaki karakteristik özellikler

### Böbrek yetmezliği

Bozulmuş renal fonksiyonun apiksaban pik konsantrasyonu üzerinde bir etkisi görülmemiştir. Ölçülen kreatinin klerensi ile değerlendirildiği üzere, apiksaban maruziyetinde renal fonksiyonda azalma ile ilişkili bir artış görülmüştür. Hafif (kreatinin klerensi 51 – 80 mL/dk), orta (kreatinin klerensi 30 – 50 mL/dk) ve ciddi (kreatinin klerensi 15 – 29 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda, apiksaban plazma konsantrasyonları (EAA) normal kreatinin klerensi olan kişilere kıyasla sırasıyla % 16, 29 ve 44 oranında artmıştır. Böbrek yetmezliğinin apiksaban plazma konsantrasyonu ve anti-FXa aktivitesi arasındaki ilişki üzerinde belirgin bir etkisi yoktur.

### Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği olan 8 hasta Child –Pugh A skor 5 (n = 6) ve skor 6 (n = 2), ve orta karaciğer yetmezliği olan 8 hastanın (Child-Pugh B skor 7 (n = 6) ve skor 8 (n = 2)) 16 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, apiksaban 5 mg tek dozunun farmakokinetik ve farmakodinamiği karaciğer yetmezliği olan deneklerde farklı görülmemiştir. Anti-faktör Xa aktivitesi ve INR'de görülen değişimler, hafif - orta derece karaciğer yetmezliği olanlar ile sağlıklı gönüllüler arasında benzerdir.

### Geriatric popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş üzeri) görülen plazma konsantrasyonları genç hastalardakinden yüksek olup ortalama EAA değeri yaklaşık % 32 daha fazladır.

### Cinsiyet

Apiksaban maruziyeti erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık % 18 daha fazladır.

### Etnik köken ve ırk

Faz 1 çalışmalar arasında karşılaştırılan sonuçlarda, Beyaz/Kafkasyalı, Asyalı ve Siyah ırktan gönüllüler arasında apiksaban farmakokinetiği bakımından belirgin bir fark görülmemiştir. Elektif kalça veya diz replasmanı ameliyatı ardından apiksaban alan hastaları içeren bir popülasyon bazlı farmakokinetik analizin sonuçları da faz 1 çalışmalar ile tutarlıdır.

### Vücut ağırlığı

Vücut ağırlığı 65 ila 85 kg arasında olan hastalardaki apiksaban maruziyetine kıyasla, >120 kg vücut ağırlığı yaklaşık % 30 oranında daha az maruziyet ve <50 kg vücut ağırlığı yaklaşık % 30 oranında daha fazla maruziyet ile ilişkilidir.

### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Apiksaban plazma konsantrasyonu ve birçok PD sonlanım noktası (anti-FXa aktivitesi, INR, PT, aPTT) arasındaki farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) ilişki, geniş bir aralıkta bulunan dozların uygulanmasını takiben incelenmiştir. Apiksaban konsantrasyonu ve faktör Xa aktivitesi arasındaki ilişki doğrusal bir model ile tanımlanmıştır. Elektif kalça veya diz replasmanı ameliyatını takiben apiksaban alan hastalardaki PK/PD ilişkisi sağlıklı gönüllülerde gösterilen ile tutarlıdır.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, fertilitte ve embriyo-föetal gelişim üzerinde yapılan geleneksel çalışmalardan edinilen klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 4.6). Apiksaban ile tedavi edilen gebe sıçanların yavrularında çiftleşme ve fertilitede azalma görülmüştür. Bu etkiler azdır ve maksimum insan maruziyetini önemli ölçüde aşan dozlarda görülmüştür, bu nedenle klinik önemi çok düşüktür.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında gözlenen majör etkiler apiksabanın kan koagülasyon parametreleri üzerine farmakodinamik etkileri ile ilişkilidir. Toksikite çalışmalarında, kanama eğiliminde ya az artış olmuş ya da hiç olmamıştır. Ancak, bu durum insanlarla karşılaştırıldığında non-klinik türlerin daha düşük bir duyarlılıkta olmasına bağlı olabileceğinden, bu sonuç insanlara uyarlanırken dikkatli olunmalıdır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet çekirdeği:

Susuz laktoz  
Mikrokristalin selüloz (E460)  
Kroskarmelloz sodyum  
Sodyum lauril sülfat  
Magnezyum stearat (E470b)

#### Film kaplama:

Laktoz monohidrat  
Hipromelloz (E464)  
Titanyum dioksit (E171)  
Triasetin (E1518)  
Sarı demir oksit (E172iii)

## **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir

## **6.3 Raf mr**

2 yıl

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız

## **6.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi**

10 film kaplı tablet (her biri 10 film kaplı tablet içeren 1 blister), 20 film kaplı tablet (her biri 10 film kaplı tablet içeren 2 blister) veya 60 film kaplı tablet (her biri 10 film kaplı tablet içeren 6 blister) içeren PVC/PVDC blister içeren kartonlar.

## **6.6 Beęeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir nlem gerekmemektedir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Bristol-Myers Squibb Co., ABD lisansı ile Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi  
Maslak-İstanbul

Tel: (0212) 335 89 00

Faks: (0212) 286 24 96

## **8. RUHSAT NUMARASI**

134/34

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 05.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**