KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELİQUİS® 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Apiksaban: 5 mg

Yardımcı maddeler:
Susuz laktoz: 100,5 mg
Laktoz monohidrat: 2,48 mg/tablet
Ürün, sığır kaynaklı susuz laktoz ve laktoz monohidrat içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Bir tarafında 894, diğer tarafında 5 baskısı olan, pembe, oval tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA), 75 ve üzeri yaş, hipertansiyon, diyabet, semptomatik kalp yetmezliği (NYHA Sınıf II ve üzeri) gibi bir veya daha fazla risk faktörü bulunan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi.

Yetişkinlerde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE) tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastaları için bkz. bölüm 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi
Tavsiye edilen ELİQUİS dozu günde iki kez oral yolla alınan 5 mg'dır.

Doz azaltılması:

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda; ≥80 yaş, ≤60 kg vücut ağırlığı veya ≥1,5 mg/dL serum kreatinin (133 mikromol/L) kriterlerinden en az ikisi bulunanlar için tavsiye edilen ELİQUİS dozu günde iki kez 2,5 mg'dır. Tedaviye uzun dönem devam edilmelidir.

DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)
ELİQUİS'in akut DVT tedavisi ve PE tedavisi için önerilen dozu ilk 7 gün oral olarak günde iki kez 10 mg ve takiben oral olarak günde iki kez 5 mg'dır. Medikal kılavuzlara göre; kısa tedavi süresi (en az 3 ay) geçici risk faktörleri (örn. yakın zamanda geçirilmiş operasyon, travma, immobilizasyon) varlığında düşünülmelidir.

DVT ile PE'nin tekrarının önlenmesinde önerilen doz günde 2 kere 2.5 mg apiksabandır. DVT ile PE'nin tekrarının önlenmesi endikasyonunda, aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi günde iki kez 5 mg ELİQUİS ya da başka bir antikoagülan ile yapılan 6 aylık DVT ve PE tedavisi sonrasında, günde iki kez 2,5 mg ELİQUİS başlanmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 5.1).

Tablo 1: VTE tedavisi için doz önerisi

	Doz şeması	Maksimum günlük doz
DVT veya PE tedavisi	İlk 7 gün günde iki kez 10 mg	20 mg
	Takiben günde iki kez 5 mg	10 mg
DVT veya PE için 6 aylık tedavinin tamamlanmasını takiben tekrarlayan DVT ve/veya PE'nin önlenmesi	Günde iki kez 2,5 mg	5 mg

Toplam tedavi süresi, tedavi yararının kanama riskine göre dikkatle değerlendirilmesinden sonra bireyselleştirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.
ELİQUİS yemeklerle birlikte veya tek başına su ile alınmalıdır.

Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalar için ELİQUİS tabletler ezilip suda veya su içinde %5'lik glukoz çözeltisinde (G5W) veya elma suyu içinde süspansiyon haline getirildikten veya elma püresi ile karıştırıldıktan hemen sonra içilebilir (bkz. bölüm 5.2). Alternatif olarak, ELİQUİS tabletler ezilip 60 mL su veya G5W içinde süspansiyon haline getirildikten hemen sonra nazogastrik bir tüp aracılığı ile verilebilir (bkz. bölüm 5.2). Ezilmiş ELİQUİS tabletler su, G5W, elma suyu ve elma püresi içinde 4 saate kadar stabildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta böbrek yetmezliği olan hastalarda aşağıdaki öneriler geçerlidir:
- DVT tedavisi, PE tedavisi, tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).
- ≥80 yaş veya vücut ağırlığı ≤60 kg olan ve nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) ve serum kreatinin ≥1,5 mg/dL (133 mikromol/L) olan hastalarda inme ve sistemik embolizmi önlemek için, bir doz azaltma gereklidir ve yukarıda açıklanmıştır. Eğer doz azaltımı için diğer kriterler (yaş, vücut ağırlığı) yok ise, doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-29 mL/dk) olan hastalarda aşağıdaki öneriler geçerlidir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2):

- DVT tedavisi, PE tedavisi, tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için ELİQUİS dikkatli kullanılmalıdır;

- Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi için hastalar ELİQUİS'in günde iki kez 2,5 mg'lık düşük dozunu almalıdır.

Kreatinin klerensi <15 mL/dk olan veya diyalize giren hastalarda klinik deneyim olmadığından, bu hastalarda ELİQUİS tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
ELİQUİS, koagülopati ve klinik önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

ELİQUİS'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 ELİQUİS dikkatle kullanılmalıdır. Hafif veya orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Artmış karaciğer enzimleri alanin aminotranferaz (ALT)/aspartat aminotransferaz (AST)> 2 x NÜS veya total bilirubin ≥1,5 x NÜS olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle ELİQUİS bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). ELİQUİS başlanmadan önce, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
ELİQUİS'in güvenlilik ve etkililiği 18 yaş altı çocuklarda ve adolesanlarda belirlenmemiştir. Tromboembolizmin önlenmesi ile ilgili mevcut veriler Bölüm 5.1'de açıklanmaktadır, ancak pozoloji üzerine bir öneri yapılamaz.

Geriyatrik popülasyon:
VTE tedavisi: Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

NVAF: Doz azaltılması kriterlerinin bulunmadığı durumlarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2 doz azaltılması).

Katater ablasyonu geçirecek hastalar
Katater ablasyonu geçirecek hastalar ELİQUİS kullanmaya devam edebilirler (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5)

Kardiyoversiyon uygulanacak hastalar
Kardiyoversiyon gereken NVAF hastalarında apiksaban başlanabilir veya devam edilebilir.

Antikoagülanlar ile daha önce tedavi almamış hastalar için, kardiyoversiyondan önce görüntüleme yöntemi (örneğin transözofageal ekokardiyografi (TEE) veya bilgisayarlı tomografi taraması (CT)) kullanılarak sol atriyal trombüsün dışlanması, belirlenmiş tıbbi kılavuzlara uygun olarak düşünülmelidir.

Apiksaban ile tedaviye başlayacak hastalar için yeterli antikoagülasyonu sağlamak amacıyla kardiyoversiyondan önce en az 2,5 gün boyunca günde iki kez (toplamda 5 ardışık doz) 5 mg apiksaban verilmelidir. (bkz. bölüm 5.1). Hastanın doz azaltma kriterlerini (bkz. *dozun azaltılması* ve *böbrek yetmezliği)* karşılaması durumunda en az 2,5 gün boyunca günde iki kez (toplamda 5 ardışık doz) 2,5 mg'a düşürülmelidir.

Kardiyoversiyon 5 doz apiksaban uygulanmasından önce gerekli ise, önce 10 mg'lık yükleme dozu verilmeli ve günde iki kez 5 mg ile devam edilmelidir. Eğer hastalarda doz azaltma kriterleri karşılanıyorsa günde iki kez 5 mg'lık bir yükleme dozunu günde iki kez 2,5 mg takip etmelidir (bkz. yukarıdaki Yaş, vücut ağırlığı ve/veya serum kreatinin için dozun azaltılması ve Böbrek yetmezliği bölümleri). Yükleme dozunun uygulanması kardiyoversiyondan en az 2 saat önce olmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Kardiyoversiyona girecek tüm hastalar için kardiyoversiyondan önce hastanın reçete edilen şekilde apiksaban aldığı teyit edilmelidir. Kardiyoversiyon yapılacak hastalarda, antikoagülan tedaviye başlanması ve tedavinin süresi hakkındaki kararlar kılavuzlardaki önerilere göre verilmedir.

NVAF, akut koroner sendrom (AKS) ve/veya perkütan koroner girişim (PKG) hastalarında

AKS'li ve /veya hemostaz sağlandıktan sonra PKG geçirecek hastalarda, apiksabanın NVAF hastalarının tedavisinde önerilen dozları ile antiplatelet ajanların kombine kullanımı konusunda sınırlı deneyim mevcuttur (bkz. bölüm 4.4, 5.1).

Vücut ağırlığı
VTE tedavisi: Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).
NVAF: Doz azaltılması kriterlerinin bulunmadığı durumlarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2 başındaki dozun azaltılması).

Cinsiyet
Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Diğer ilaçlardan ELİQUİS'e geçiş
Parenteral antikoagülan tedavisinden ELİQUİS tedavisine geçiş (veya tam tersi), bir sonraki planlanmış dozlamada yapılabilir (bkz. bölüm 4.5). Bu ajanlar eş zamanlı uygulanmamalıdır.

K vitamini antagonisti (VKA) tedavisinden ELİQUİS'e geçiş
Hastaları K vitamini antagonisti (VKA) tedavisinden ELİQUİS'e geçirirken, varfarin veya diğer VKA tedavisi sonlandırılmalı ve uluslararası normalize oran (INR) <2 olduğunda ELİQUİS tedavisine başlanmalıdır.

ELİQUİS'ten VKA tedavisine geçiş
Hastaları ELİQUİS'ten VKA tedavisine geçirirken, VKA tedavisini başlattıktan sonra en az 2 gün boyunca ELİQUİS uygulamasına devam edilmelidir. ELİQUİS'i 2 gün boyunca VKA tedavisiyle eş zamanlı uyguladıktan sonra ELİQUİS'in sonraki planlanan dozunu uygulamadan önce INR ölçülmeli ve INR ≥2 olana kadar ELİQUİS ve VKA tedavisini eş zamanlı uygulamaya devam edilmelidir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin bileşen veya bölüm 6.1'de listelenen 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).

- Mevcut veya yakın dönemde oluşmuş gastrointestinal ülser, yüksek kanama riski olan malign neoplazm, yakın dönemde gelişen beyin yaralanması veya spinal yaralanma, yakın dönemde geçirilmiş beyin, spinal veya oftalmik cerrahi, yakın dönemde geçirilmiş intrakraniyal hemoraji, bilinen veya şüphelenilen özofajiyal varis, arteriyovenöz malformasyon, vasküler anevrizma veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler gibi lezyon veya belirgin majör kanama riski olan durumlar.

- Fraksiyone olmamış heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin, vb.), heparin türevleri (fondaparinuks, vb.), oral antikoagülanlar (varfarin, rivaroksaban, dabigatran, vb.) gibi diğer herhangi bir antikoagülan ile birlikte kullanım (bu tedavilerden ELİQUİS'e veya ELİQUİS'den bu tedavilere geçiş durumları (bkz. bölüm 4.2), fraksiyone olmamış heparinin, gerekli dozlarda bir merkezi venöz veya arteriyel kateterin idamesini sağlamak için verildiği durumlar veya fraksiyone olmamış heparinin atriyal fibrilasyon için katater ablasyonu sırasında verilmesi dışında(bkz. bölüm 4.4 ve 4.5)).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kanama riski
Diğer antikoagülanlar ile olduğu gibi, ELİQUİS kullanan hastalar da kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. Aktif kanama riski barındıran rahatsızlıkları olan hastalarda ELİQUİS'in dikkatle kullanılması tavsiye edilir. Şiddetli kanama görülürse ELİQUİS kullanımı durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.8 ve 4.9).

ELİQUİS ile tedavi maruziyetinin rutin izlenmesi gerekmese de kalibre edilmiş kantitatif bir anti-Faktör Xa miktar tayini, ELİQUİS maruziyeti bilgisinin faydalı olabileceği, doz aşımı veya acil cerrahi gibi klinik kararların verilmesi gibi istisnai durumlarda yararlı olabilir (bkz. bölüm 5.1).

Apiksabanın anti-faktör Xa aktivitesini tersine çeviren bir ajan mevcuttur.

Hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünler ile etkileşim
Artmış kanama riski nedeniyle, herhangi bir başka antikoagülan ile birlikte kullanım kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

ELİQUİS'in antitrombosit ajanlarla eş zamanlı kullanımı kanama riskini arttırır (bkz. bölüm 4.5).

Hastalara, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRIs), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) veya asetil salisilik asiti de içeren non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) eş zamanlı uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Cerrahi bir işlemin ardından, diğer trombosit agregasyon inhibitörlerinin ELİQUİS ile eş zamanlı uygulanması tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.5).

Atriyal fibrilasyonu olan ve mono veya dual antitrombosit tedavisi gereken hastalarda, bu tedavi ELİQUİS ile birleştirilmeden önce potansiyel yararlar, potansiyel risklere karşı dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Atriyal fibrilasyonu olan hastalara ilişkin bir klinik çalışmada; ASA'nın eş zamanlı kullanımı, ELİQUİS ile majör kanama riskini yılda %1,8'den yılda %3,4'e arttırmıştır ve varfarin ile kanama riskini yılda %2,7'den yılda %4,6'ya arttırmıştır. Bu klinik çalışmada, eş zamanlı dual antitrombosit tedavisinin kullanımı kısıtlı olmuştur (%2,1) (bkz. bölüm 5.1).

AKS'si olan ve / veya PKG uygulanan, bir P2Y12 inhibitörü (ASA ile birlikte veya hariç) ve bir oral antikoagülan ile (apiksaban veya VKA) tedavi süreci planlanmış atriyal fibrilasyon hastaları 6 ay boyunca bir klinik çalışmaya dahil edilmiştir. ASA'nın birlikte kullanılması, ISTH (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği) majör veya CRNM (klinik olarak anlamlı non-majör) kanama riskini apiksaban ile tedavi edilen hastalarda yıllık %16,4'den %33,1'e yükseltmiştir (bkz bölüm 5.1).

ASA veya ASA ile klopidogrel kombinasyonu alan, birden fazla kardiyak ve kardiyak olmayan komorbidite ile karakterize yüksek riskli post akut koroner sendromlu olup atriyal fibrilasyonu olmayan hastalara ilişkin bir klinik çalışmada, plaseboya (yılda %2,04) kıyasla ELİQUİS (yılda %5,13) için ISTH majör kanama riskinde anlamlı bir artış bildirilmiştir.

Akut iskemik inme tedavisinde trombolitik ajanların kullanımı
ELİQUİS uygulanan hastalarda akut iskemik inmenin tedavisi için trombolitik ajanların kullanımı ile ilgili deneyim oldukça sınırlıdır (bkz. bölüm 4.5).

Prostetik kalp kapağı bulunan hastalar
Atriyal fibrasyonu olsun ya da olmasın, prostetik kalp kapağı bulunan hastalarda ELİQUİS'in güvenlilik ve etkililiği çalışılmamıştır. Bu nedenle bu grup için ELİQUİS kullanımı tavsiye edilmez.

Antifosfolipid sendromu
Tromboz öyküsü olan ve antifosfolipid sendromu (APS) tanısı almış hastalarda apiksabanın da dahil olduğu Non-Vitamin K Oral Antikoagülan (NOAK) ajanlar iletedavi önerilmez. Özellikle üçlü pozitif (lupus antikoagülan, antikardiyolipin antikorları ve anti-beta 2 glikoprotein I antikorları için) olan hastalarda NOAK tedavisi, K vitamini antagonisti ile tedaviye kıyasla rekürren trombotik olaylarda artış ile ilişkilendirilebilir.

Cerrahi ve invaziv prosedürler
ELİQUİS, orta veya yüksek kanama riski bulunan elektif cerrahiden veya invaziv prosedürlerden en az 48 saat önce sonlandırılmalıdır. Bu prosedürler, klinik olarak anlamlı kanama olasılığının göz ardı edilemediği veya kanama riskinin kabul edilemez olduğu girişimleri içerir.

ELİQUİS, düşük kanama riski bulunan elektif cerrahiden veya invaziv prosedürlerden en az 24 saat önce sonlandırılmalıdır. Bu prosedürler, söz konusu herhangi bir kanamanın minimum düzeyde olmasının, kritik bölgede olmamasının veya kolaylıkla kontrol altına alınmasının beklendiği girişimleri içerir.

Cerrahi veya invaziv prosedürler ertelenemiyorsa, kanama riskindeki artış dikkate alınarak uygun tedbirler alınmalıdır. Kanama riski, girişimin aciliyetine karşı değerlendirilmelidir.

İnvaziv veya cerrahi müdahale sonrası, klinik durumun uygun olduğu ve uygun hemeostazın sağlanabildiği en yakın zamanda ELİQUİS'e tekrar başlanmalıdır (kardiyoversiyon için bkz. bölüm 4.2).

Atrial fibrilasyon için katater ablasyonu geçirecek hastalarda ELİQUİS tedavisinin kesilmesi gerekmez (bkz. bölüm 4.2, 4.3, ve 4.5).

Geçici olarak sonlandırma
Aktif kanama, elektif cerrahi veya invaziv prosedürler için ELİQUİS dahil antikoagülanların sonlandırılması, hastalarda yüksek tromboz riski oluşturur. Tedaviye ara verilmesinden kaçınılmalıdır ve herhangi bir nedenle ELİQUİS ile antikoagülasyonun geçici olarak sonlandırılması gerekiyorsa, mümkün olan en kısa sürede tedavi tekrar başlatılmalıdır.

Hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastaları veya tromboliz veya pulmoner embolektomi gereken hastalar
Hemodinamik olarak stabil olmayan veya tromboliz veya pulmoner embolektomi uygulanabilecek PE'li hastalarda ELİQUİS'in güvenliliği ve etkililiği bilinmediğinden fraksiyone olmamış heparine alternatif olarak ELİQUİS önerilmemektedir.

Aktif kanserli hastalar
Aktif kanseri olan hastalar hem VTE hemde kanama olayları açısından yüksek risk altında olabilirler. ELİQUİS'in, kanser hastalarında DVT veya PE tedavisinde kullanılması düşünüldüğünde, elde edilecek yararlar risklere karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği olan hastalar
Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-29 mL/dk) olan hastalardaki sınırlı klinik veriler, bu hasta popülasyonunda ELİQUİS'in plazma konsantrasyonunun arttığını göstermektedir. Bu durum kanama riskinde artışa yol açabilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-29 mL/dk) olan hastalarda DVT tedavisi, PE tedavisi, tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için ELİQUİS dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-29 mL/dk) olan hastalarda ve serum kreatinin düzeyi ≥1,5 mg/dL (133 mikromol/L) olan ve beraberinde yaş ≥80 olması veya vücut ağırlığı ≤60 kg olan hastalarda ELİQUİS günde iki kez 2,5 mg'lık düşük doza düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Kreatinin klirensi <15 mL/dk olan ve diyalize giren hastalarda klinik deneyim olmadığından, ELİQUİS bu hastalarda tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Yaşlı hastalar
Yaş artışı hemoraji riskini arttırabilir (bkz. bölüm 5.2).

Ayrıca, yaşlı hastalarda potansiyel yüksek kanama riski nedeniyle, ELİQUİS ve asetil salisilik asit (ASA) eş zamanlı uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Vücut ağırlığı
Düşük vücut ağırlığı (<60 kg) hemoraji riskini arttırabilir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği olan hastalar
Koagülopati ve klinik önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olanlarda ELİQUİS kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

ELİQUİS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

ELİQUİS, 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 >2xNÜS) veya total bilirubin ≥1,5xNÜS olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle ELİQUİS bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). ELİQUİS başlanmadan önce, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ve P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile etkileşim
Azol-antimikotikleri (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 ELİQUİS kullanımı önerilmemektedir. Bu tıbbi ürünler ELİQUİS maruziyetini 2 kat arttırabilir (bkz. bölüm 4.5). Ek faktörler mevcudiyetinde (ör. şiddetli böbrek yetmezliği) bu oran daha da fazla artabilir.

CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri ile etkileşim
ELİQUİS'in hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri (ör. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) ile eş zamanlı kullanımı ELİQUİS maruziyetinde yaklaşık %50 oranında azalmaya neden olabilir. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada; ELİQUİS'in tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri ile ELİQUİS'in birlikte uygulanması sonucunda azalmış etkililik ve daha yüksek kanama riski gözlenmiştir.

CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü indükleyicileri ile eş zamanlı sistemik tedavi alan hastalarda aşağıdaki öneriler geçerlidir (bkz. bölüm 4.5):
- Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi ve tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için ELİQUİS dikkatli kullanılmalıdır;
- DVT tedavisi ve PE tedavisi için etkililik değişebileceğinden ELİQUİS kullanılmamalıdır.

Laboratuvar parametreleri
Beklendiği gibi pıhtılaşma testleri [ör. protrombin zamanı (PT), INR ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)] ELİQUİS'in etki mekanizması tarafından etkilenir. Beklenen terapötik dozda bu pıhtılaşma testlerinde görülen değişimler az olmakla birlikte yüksek derecede değişkenlik göstermektedir (bkz. bölüm 5.1).

Yardımcı maddeler hakkında bilgi
ELİQUİS laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal 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 ELİQUİS'in birlikte kullanımı, ortalama ELİQUİS Eğri Altında Kalan Alan (EAA)'ında 2 kat artış ve ortalama ELİQUİS C_{maks} değerinde 1,6 kat artışa neden olmuştur.

Azol-antimikotikleri (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 ELİQUİS kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olarak kabul edilmeyen aktif maddelerin (ör. amiodaron, klaritromisin, diltiazem, flukonazol, naproksen, kinidin verapamil) ELİQUİS plazma konsantrasyonlarını daha az yükseltmeleri beklenir. Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olmayan ajanlar ile birlikte uygulandığında ELİQUİS için doz ayarlaması gerekli değildir. Örneğin, orta derece CYP3A4 ve zayıf P-gp inhibitörü olarak görülmekte olan diltiazem (günde bir kez 360 mg), ortalama ELİQUİS 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 ELİQUİS EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla 1,5 kat ve 1,6 kat artışa neden olmuştur.

P-gp'nin inhibitörü ve CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan klaritromisin (500 mg, günde iki kez), ortalama ELİQUİS EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla 1,6 kat ve 1,3 kat artışa neden olmuştur.

CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü bir indükleyicisi olan rifampisin ile ELİQUİS'in birlikte kullanımı, ortalama ELİQUİS EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %54 ve %42 oranında azalmaya neden olmuştur. ELİQUİS'in diğer kuvvetli CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri (ör. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eş zamanlı kullanımı da ELİQUİS plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Bu ajanlarla eş zamanlı tedavi süresince ELİQUİS dozunun ayarlanması gerekli değildir, ancak hem CYP3A4 hem de P-gp'nin kuvvetli indükleyicileri ile eş zamanlı sistemik tedavi alan hastalarda; elektif kalça veya diz replasmanı operasyonunda VTE önlenmesi, nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi ve tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için ELİQUİS dikkatle kullanılmalıdır. Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin kuvvetli indükleyicileri ile eş zamanlı sistemik tedavi alan hastalarda etkililik değişebileceğinden DVT ve PE tedavisi için ELİQUİS önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Antikoagülanlar, trombosit agregasyon inhibitörleri, SSRI/SNRI'lar ve NSAİİ'ler

Açık bir santral venöz veya arteriyel kateteri korumak için gerekli dozlarda fraksiyone olmayan heparin (UFH) verildiğinde veya atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu sırasında UFH verildiği durumlar gibi antikoagülan tedaviye geçiş yapılması gereken haller dışında artmış kanama riskine bağlı olarak, başka herhangi bir antikoagülan ile birlikte tedavi kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

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

ELİQUİS günde bir defa 325 mg ASA ile birlikte kullanıldığında farmakokinetik veya farmakodinamik bir etkileşim görülmemiştir.

ELİQUİS olmaksızın uygulanan antitrombosit ajanlara kıyasla, Faz I çalışmalarında klopidogrel (75 mg günde bir kez) veya günde bir kez klopidogrel 75 mg ve ASA 162 mg kombinasyonu veya prasugrel (60 mg'lık dozu takip eden günde 1 kez 10 mg) ile uygulanan ELİQUİS ile kanama zamanında önemli bir artış veya trombosit agregasyonunda daha fazla inhibisyon görülmemiştir. Pıhtılaşma testlerindeki (PT, INR ve aPTT) artışlar, tek başına ELİQUİS'in etkileriyle tutarlı olmuştur.

P-gp'nin bir inhibitörü olan naproksen (500 mg), ortalama ELİQUİS EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla 1,5 kat ve 1,6 kat artışa neden olmuştur. Pıhtılaşma testlerinde ELİQUİS için benzer artışlar görülmüştür. Naproksenin, araşidonik asit tarafından indüklenen trombosit agregasyonu üzerinde bir etkisi görülmemiştir ve ELİQUİS ile naproksenin eş zamanlı uygulamasını takiben kanama zamanında klinik olarak anlamlı bir uzama tespit edilmemiştir.

Bu bulgulara rağmen, antitrombosit ajanlar ELİQUİS ile birlikte verildiğinde daha belirgin farmakodinamik cevap veren kişiler olabilir. SSRI/SNRI'lar, NSAİİ'ler, ASA'lar ve/veya P2Y12 inhibitörleri ile eş zamanlı tedavide ELİQUİS dikkatli kullanılmalıdır, çünkü bu tıbbi ürünler tipik olarak kanama riskini artırırlar (bkz. bölüm 4.4).

Diğer trombosit agregasyon inhibitör ajanları (GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, dipiridamol, dekstran veya sülfinpirazon gibi) veya trombolitik ajanlar ile birlikte kullanımı konusunda sınırlı deneyim mevcuttur. Bu ajanların kanama riskini arttırdığından ELİQUİS ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

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

ELİQUİS'in diğer ilaçlar üzerindeki etkileri
İn vitro ELİQUİS çalışmalarında CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 veya CYP3A4 (IC50>45 μM) aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etki görülmemiş ve hastalarda görülen plazma konsantrasyonlarının pik plazma konsantrasyonundan anlamlı ölçüde fazla olduğu durumlarda CYP2C19 (IC50>20 μM) aktivitesi üzerinde zayıf inhibe edici etki tespit edilmiştir. ELİQUİS, 20 μM'ye kadar olan konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5'i indüklememiştir. Bu nedenle, ELİQUİS'in bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların metabolik klirensini etkilemesi beklenmez. ELİQUİS belirgin bir P-gp inhibitörü değildir.

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

Digoksin: ELİQUİS (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 ELİQUİS P-gp aracılı substrat taşınmasını etkilememektedir.

Naproksen: Tek doz ELİQUİS (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: ELİQUİS (10 mg) ile yaygın kullanılan bir beta-blokör olan atenololün (100 mg) birlikte kullanımı atenolol farmakokinetiğini etkilememiştir.

Aktif kömür
Aktif kömür uygulaması ELİQUİS maruziyetini azaltır (bkz. bölüm 4.9).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların, apiksaban tedavisi süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilir.

Gebelik dönemi
Önlem olarak ELİQUİS'in gebelik sırasında kullanımından kaçınılması tercih edilir. ELİQUİS'in gebelikte kullanımına ilişkin veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi
ELİQUİS'in veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, ELİQUİS'in sütle atıldığını göstermektedir (bkz. bölüm 5.3). Emzirme dönemindeki çocuklarda risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya apiksaban ile tedavinin kesilmesine ya da hiç başlanmamasına karar verilmelidir. Bu karar verilirken emzirmenin çocuk açısından yararı ve tedavinin anne için gerekliliği konuları göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Apiksaban uygulanan hayvanlarda yapılan çalışmalar fertilite üzerinde bir etki göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
ELİQUİS'in güvenliliği, 15.000'den fazla hastayı içeren 4 Faz III çalışmasında araştırılmıştır: NVAF çalışmalarında 11.000'den fazla hasta ve VTE tedavisi çalışmalarında 4.000'den fazla hasta; ortalama total maruziyet sırasıyla 1,7 yıl ve 221 gündür (bkz. bölüm 5.1).
Yaygın olarak görülen yan etkiler hemoraji, kontüzyon, epistaksis ve hematom olmuştur. Yan etki profili aşağıda endikasyon bazında verilmiştir.

NVAF çalışmalarında, ELİQUİS ile görülen kanamayla ilişkili advers reaksiyonların genel insidansı, ELİQUİS'e karşı varfarin çalışmasında %24,3 ve ELİQUİS'e karşı asetil salisilik asit çalışmasında %9,6 olmuştur.

ELİQUİS'e karşı varfarin çalışmasında, ELİQUİS ile ISTH majör gastrointestinal kanamaların (üst GİS, alt GİS ve rektal kanama dahil) insidansı yılda %0,76 olmuştur. ELİQUİS ile ISTH majör intraoküler kanama insidansı yılda %0,18 olmuştur.

VTE tedavisi çalışmalarında, ELİQUİS ile görülen kanama ile bağlantılı yan etkilerin genel insidansı, ELİQUİS'e karşı enoksaparin/varfarin çalışmasında %15,6 ve ELİQUİS'e karşı plasebo çalışmasında %13,3 olmuştur (bkz. bölüm 5.1).

Yan etkilerin listesi
Sistem organ sınıfı başlıkları altında ve aşağıdaki sıklıklara göre sıralanan yan etkiler:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Yan etki tablosu

Sistem organ sınıfı	**Bir veya daha fazla risk faktörü bulunan NVAF'lı yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi**	**DVT ve PE tedavisi, ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Anemi	Yaygın	Yaygın
Trombositopeni	Yaygın Olmayan	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
Aşırı duyarlılık, alerjik ödem ve anafilaksi	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Kaşıntı	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan*
Anjiyoödem	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları		
Beyin hemorajisi†	Yaygın Olmayan	Seyrek
Göz hastalıkları		
Gözde kanama (konjunktival hemoraji dahil)	Yaygın	Yaygın Olmayan
Vasküler hastalıklar		
Hemoraji, hematom	Yaygın	Yaygın
Hipotansiyon (prosedürel hipotansiyon dahil)	Yaygın	Yaygın Olmayan
İntra-abdominal hemoraji	Yaygın Olmayan	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Epistaksis	Yaygın	Yaygın
Hemoptizi	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Solunum yolu hemorajisi	Seyrek	Seyrek
Gastrointestinal hastalıklar		
Bulantı	Yaygın	Yaygın
Gastrointestinal hemoraji	Yaygın	Yaygın
Hemoroidal hemoraji	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Ağız hemorajisi	Yaygın Olmayan	Yaygın
Hematokezya	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Rektal hemoraji, dişeti kanaması (jinjival kanama)	Yaygın	Yaygın
Retroperitoneal hemoraji	Seyrek	Bilinmiyor
Hepato-biliyer hastalıklar		
Anormal karaciğer fonksiyon testleri, aspartat aminotransferazda artış, kan alkalin fosfatazında artış, kan bilirubin düzeyinde artış	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Gamma-glutamiltransferazda artış	Yaygın	Yaygın
Alanin aminotransferazda artış	Yaygın Olmayan	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Deri döküntüsü	Yaygın Olmayan	Yaygın
Alopesi	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

Sistem organ sınıfı	Bir veya daha fazla risk faktörü bulunan NVAF'lı yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi	DVT ve PE tedavisi, ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)
Eritem multiforme	Çok seyrek	Bilinmiyor
Kutanöz vaskülit	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Kas hemorajisi	Seyrek	Yaygın Olmayan
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		
Hematüri	Yaygın	Yaygın
Antikoagülan ile ilişkili nefropati	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		
Anormal vajinal hemoraji, ürogenital hemoraji	Yaygın Olmayan	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Uygulama bölgesinde kanama	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Araştırmalar		
Gizli kan pozitif	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Yaralanma ve zehirlenme Cerrahi ve tıbbi prosedürler		
Kontüzyon	Yaygın	Yaygın
Prosedür sonrası hemoraji (prosedür sonrası hematom, yara kanaması, damar giriş bölgesi hematomu ve kateter bölgesi hematomu dahil), yara sızıntısı, kesi bölgesi kanaması (kesi bölgesi hematomu dahil), operatif kanama	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Travmatik hemoraji	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan

*CV185057 çalışmasında (uzun dönem VTE koruması) genel kaşıntı ortaya çıkmamıştır.
† "Beyin kanaması" terimi tüm intrakraniyal ve intraspinal hemorajileri (yani hemorajik inme veya putamen, serebral intraventriküler veya subdural hemorajiler) kapsar.

Diğer antikoagülanlar ile olduğu gibi, ELİQUİS 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 ve 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ELİQUİS doz aşımı daha yüksek kanama riskine neden olabilir. Hemorajik komplikasyonlar görüldüğünde tedavi kesilmeli ve kanamanın kaynağı incelenmelidir. Cerrahi hemostaz, taze donmuş plazma transfüzyonu veya faktör Xa inhibitörleri için tersine çevirme ajanı uygulaması gibi uygun bir tedaviye başlanması düşünülmelidir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, 3 ila 7 gün arasında 50 mg'a kadar olan dozlarda (7 gün süresince günde iki kez (bid) 25 mg veya 3 gün süresince günde bir kez (od) 50 mg) oral yolla kullanılan ELİQUİS'in sağlıklı gönüllülerde klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar görülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde 20 mg ELİQUİS kullanımından 2 ve 6 saat sonra aktif kömür uygulaması, ortalama ELİQUİS EAA değerini sırasıyla %50 ve %27 azaltmıştır ve C_{maks} üzerinde etki göstermemiştir. ELİQUİS tek başına uygulandığında 13,4 saat olan ortalama yarılanma ömrü, ELİQUİS'den 2 ve 6 saat sonra aktif kömür uygulanması ardından sırasıyla 5,3 saate ve 4,9 saate düşmüştür. Bu nedenle, ELİQUİS doz aşımının veya yanlışlıkla kullanımının tedavisinde aktif kömür uygulanması yararlı olabilir.

Hayatı tehdit edici veya kontrol altına alınamayan kanamadan dolayı, antikoagülasyonu tersine çevirme gerekliliği olduğu durumlar için faktör Xa inhibitörlerinin etkisini tersine çeviren bir ajan mevcuttur (bkz. bölüm 4.4). Ayrıca protrombin kompleks konsantratları (PCC) veya rekombinant faktör VIIa uygulanması da düşünülebilir. Sağlıklı gönüllülerde 4-faktörlü bir PCC'nin 30 dakikalık infüzyonunun sonunda, trombin üretim tayinindeki değişikliklerle gösterilen ELİQUİS'in farmakodinamik etkilerinin tersine döndüğü görülmüştür ve infüzyonun başlamasından sonra 4 saat içinde başlangıç değerlerine ulaşılmıştır. Ancak ELİQUİS alan kişilerde 4-faktörlü PCC ürünleri kullanımının kanamayı geri çevirebileceğine dair klinik deneyim bulunmamaktadır. Henüz ELİQUİS alan hastalarda rekombinant faktör VIIa kullanımı ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Kanamanın düzelme derecesine göre faktör VIIa ile tekrar doz ayarlaması ve titrasyon düşünülebilir.

Lokal şartlara bağlı olarak majör kanama durumunda bir hematoloğa danışılması düşünülebilir.

Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, oral yoldan tek doz ELİQUİS 5 mg uygulandığında hemodiyaliz ELİQUİS'in EAA'ını %14 oranında düşürmüştür. Bu nedenle, hemodiyalizin ELİQUİS doz aşımı tedavisinde etkili olması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, Direkt faktör Xa inhibitörleri
ATC kodu: B01AF02

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

Farmakodinamik etkiler

ELİQUİS'in farmakodinamik etkileri etki mekanizmasının (FXa inhibisyonu) bir yansımasıdır. FXa inhibisyonunun bir sonucu olarak, ELİQUİS 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. ELİQUİS'in farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için bu testlerin kullanılması önerilmez. Trombin üretimi tayininde apiksaban, insan plazmasında trombin üretiminin bir ölçütü olan endojen trombin potansiyelini azaltmıştır.

ELİQUİS, birden fazla ticari anti-Faktör Xa kitinde, Faktör Xa enzim aktivitesinde azalmayla kanıtlandığı gibi, anti-Faktör Xa aktivitesi gösterir ancak bulgular, kitler arasında farklılık gösterir. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler sadece Rotachrom Heparin kromojenik testi için mevcuttur ve sonuçlar aşağıda verilmiştir. Anti-Faktör Xa aktivitesi ELİQUİS plazma konsantrasyonları ile yakın doğrusal ilişki göstererek, ELİQUİS pik plazma konsantrasyonlarında maksimum değerlere ulaşır. ELİQUİS konsantrasyonu ve anti-Faktör Xa aktivitesi arasındaki ilişki geniş bir ELİQUİS doz aralığında doğrusaldır.

Aşağıdaki tablo beklenen kararlı durum maruziyetini ve anti-FXa aktivitesini göstermektedir. İnme veya sistemik embolizmin önlenmesi için ELİQUİS alan NVAF hastalarında sonuçlar tepe/çukur seviyelerinde 1,7 kattan daha az bir dalgalanma olduğunu göstermektedir. DVT ve PE tedavisi veya tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için ELİQUİS alan hastalarda sonuçlar tepe/çukur seviyelerinde 2,2 kattan daha az bir dalgalanma göstermiştir.

Tablo 3: Beklenen ELİQUİS kararlı durum maruziyeti ve anti-Faktör Xa aktivitesi

	ELİQUİS C_{maks} (ng/mL)	ELİQUİS C_{min} (ng/mL)	ELİQUİS anti-Faktör Xa aktivitesi Maks (IU/mL)	ELİQUİS anti-Faktör Xa aktivitesi Min (IU/mL)
	Medyan [5., 95. persentil]			
İnme veya sistemik embolizmin önlenmesi: NVAF				
Günde iki kez 2,5 mg*	123 [69- 221]	79 [34- 162]	1,8 [1- 3,3]	1,2 [0,51- 2,4]
Günde iki kez 5 mg	171 [91- 321]	103 [41- 230]	2,6 [1,4- 4,8]	1,5 [0,61- 3,4]
DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi (VTE tedavisi)				
Günde iki kez 2,5 mg	67 [30- 153]	32 [11- 90]	1 [0,46- 2,5]	0,49 [0,17- 1,4]
Günde iki kez 5 mg	132 [59- 302]	63 [22- 177]	2,1 [0,91- 5,2]	1 [0,33- 2,9]
Günde iki kez 10 mg	251 [111- 572]	120 [41- 335]	4,2 [1,8- 10,8]	1,9 [0,64- 5,8]

*ARISTOTLE çalışmasında doz ayarlanmış popülasyon 3 doz azaltma kriterinin 2'sine dayanmaktaydı.

ELİQUİS ile tedavi maruziyetin rutin izlenmesini gerektirmese de; ELİQUİS maruziyetinin bilinmesinin doz aşımı ve acil cerrahi gibi klinik kararların verilmesine yardım edebileceği istisnai durumlarda kalibre edilmiş kantitatif bir anti-FXa miktar tayini faydalı olabilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi
Klinik programda (ARISTOTLE: ELİQUİS'e karşı varfarin, AVERROES: ELİQUİS'e karşı ASA), 11.927 hasta ELİQUİS'e randomize edilmek üzere, toplam 23.799 hasta randomize edilmiştir. Bu program, nonvalvüler atriyal fibrilasyon (NVAF) olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlası bulunan hastalarda inmenin ve sistemik embolizmin önlenmesinde ELİQUİS'in etkililiğini ve güvenliliğini göstermek üzere tasarlanmıştır:

- geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA)
- yaşın ≥75 olması
- hipertansiyon
- diabetes mellitus
- semptomatik kalp yetmezliği (NYHA Sınıf ≥II)

ARISTOTLE çalışması
ARISTOTLE çalışmasında toplam 18.201 hasta günde iki kez 5 mg ELİQUİS (veya belli hastalarda günde iki kez 2,5 mg [%4,7], bkz. bölüm 4.2) veya varfarin (hedef INR aralığı 2-3) ile çift kör olarak randomize edilmiş, hastalara ortalama 20 ay boyunca çalışma ilacı uygulanmıştır. Ortalama yaş 69,1, ortalama $CHADS_2$ skoru 2,1 olmuştur, hastaların %18,9'unda geçirilmiş inme veya GİA vardır.

Çalışmada ELİQUİS, inmenin (hemorajik veya iskemik) ve sistemik embolizmin önlenmesi şeklindeki birincil sonlanım noktalarında varfarine kıyasla istatistiksel anlamlı üstünlük elde etmiştir (bkz. tablo 4).

Tablo 4: ARISTOTLE çalışmasında atriyal fibrilasyon olan hastalarda etkililik sonuçları

	ELİQUİS N=9.120 n (%/yıl)	**Varfarin N=9.081 n (%/yıl)**	**Tehlike oranı (%95 GA)**	**P-değeri**
İnme veya sistemik embolizm	212 (1,27)	265 (1,6)	0,79 (0,66- 0,95)	0,0114
İnme				
İskemik veya belirlenmemiş	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74- 1,13)	
Hemorajik	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35- 0,75)	
Sistemik embolizm	15 (0,09)	17 (0,1)	0,87 (0,44- 1,75)	

Varfarine randomize edilen hastalar için terapötik aralıktaki sürenin (TTR) medyan yüzdesi (INR 2-3) %66 olmuştur.

ELİQUİS, merkezi TTR'nin farklı düzeylerinde inme ve sistemik embolizm açısından varfarine kıyasla bir azalma göstermiştir; merkeze göre TTR'nin en yüksek ¼'lük bölümünde içinde varfarine karşı ELİQUİS için tehlike oranı 0,73 (%95 GA, 0,38, 1,4) olmuştur.

Çalışmada ikincil sonlanım noktaları olan majör kanama ve tüm nedenlere bağlı ölüm, toplam Tip I hatayı kontrol etmek için önceden belirlenmiş bir hiyerarşik test etme stratejisiyle test edilmiştir. Hem majör kanama hem de tüm nedenlere bağlı ölümün kilit sekonder sonlanım noktalarında istatistiksel olarak belirgin üstünlüğe ulaşılmıştır (bkz. tablo 5). INR'nin terapötik aralıkta daha iyi tutulduğu durumlarda, ELİQUİS'in varfarine göre tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili faydasında göreceli azalma görülür.

Tablo 5: ARISTOTLE çalışmasında atriyal fibrilasyon olan hastalarda sekonder sonlanım noktaları

	ELİQUİS N=9,088 n (%/yıl)	**Varfarin N=9,052 n (%/yıl)**	**Tehlike oranı (%95 GA)**	**P-değeri**
Kanama sonuçları				
Majör*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,6- 0,8)	<0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
İntrakraniyal	52 (0,33)	122 (0,8)		
Majör + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61- 0,75)	<0,0001
Tümü	2.356 (18,1)	3.060 (25,8)	0,71 (0,68- 0,75)	<0,0001
Diğer sonlanım noktaları				
Tüm nedenlere bağlı ölüm	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,8- 1)	0,0465
Miyokard enfarktüsü	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66- 1,17)	

* ISTH kriterleriyle tanımlanan majör kanama.
† Klinik olarak belirgin, majör olmayan

ARISTOTLE çalışmasında, advers reaksiyonlar nedeniyle genel çalışmayı bırakma oranları ELİQUİS için %1,8 ve varfarin için %2,6 olmuştur.

$CHADS_2$ skoru, yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, renal fonksiyon durumu, geçirilmiş inme veya GİA ve diyabet dahil önceden belirlenmiş alt gruplar için etkililik bulguları, çalışmada incelenen genel popülasyona ilişkin birincil etkililik bulgularıyla tutarlı olmuştur.

ISTH majör gastrointestinal kanamaların (üst GİS, alt GİS ve rektal kanama) insidansı ELİQUİS ile %0,76/yıl ve varfarin ile %0,86/yıl olmuştur.

$CHADS_2$ skoru, yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, renal fonksiyon durumu, geçmiş inme veya GİA ve diyabet dahil önceden belirlenmiş alt gruplar için majör kanama bulguları, çalışmada incelenen genel popülasyona ilişkin sonuçlarla tutarlı olmuştur.

AVERROES çalışması

AVERROES çalışmasında, araştırıcılar tarafından VKA için uygun olmadığı düşünülen toplam 5.598 hasta günde iki kez ELİQUİS 5 mg (veya belli hastalarda günde iki kez 2,5 mg [%6,4], bkz. bölüm 4.2) veya ASA tedavisine randomize edilmiştir. ASA, araştırmacının kararına göre günde bir kez 81 mg (%64), 162 mg (%26,9), 243 mg (%2,1) veya 324 mg (%6,6) dozda verilmiştir. Hastalara ortalama 14 ay boyunca çalışma etkin maddesi uygulanmıştır. Ortalama yaş 69,9, ortalama $CHADS_2$ skoru 2 olmuştur ve hastaların %13,6'sında geçirilmiş inme veya GİA vardır.

AVERROES çalışmasında VKA tedavisine uygun olmama açısından yaygın nedenler; istenen aralıklarda INR'lerin elde edilememesi/olası olmaması (%42,6), hastaların VKA tedavisini reddetmeleri (%37,4), $CHADS_2$ skorunun 1 olması ve hekimin VKA tedavisini önermemesi (%21,3), hastanın VKA uygulama talimatına bağlı kalacağına güvenilmemesi (%15) ve acil doz değişimi durumunda hastaya ulaşılmasında güçlük olması/güçlük olmasının beklenmesini (%11,7) içermiştir.

Uygun bir güvenlilik profiliyle birlikte, inmenin ve sistemik embolizmin azaldığına dair açık kanıt elde edilmesi nedeniyle AVERROES, bağımsız veri izleme kurulunun önerisi üzerine erken sonlandırılmıştır.

AVERROES çalışmasında, advers reaksiyonlar nedeniyle genel çalışmayı bırakma oranları ELİQUİS için %1,5 ve ASA için %1,3 olmuştur.

Çalışmada ELİQUİS, inmenin (hemorajik, iskemik veya belirlenmemiş) veya sistemik embolizmin önlenmesi şeklindeki birincil sonlanım noktalarında ASA'ya kıyasla istatistiksel anlamlı üstünlük elde etmiştir (bkz. tablo 6).

Tablo 6: AVERROES çalışmasında atriyal fibrilasyon olan hastalarda önemli etkililik sonuçları

	ELİQUİS N=2,807 n (%/yıl)	**ASA N=2,791 n (%/yıl)**	**Tehlike oranı (%95 GA)**	**P-değeri**
İnme veya sistemik embolizm*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32- 0,62)	<0,0001
İnme				
İskemik veya belirlenmemiş	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31- 0,63)	
Hemorajik	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24- 1,88)	
Sistemik embolizm	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03- 0,68)	
İnme, sistemik embolizm, MI veya vasküler ölüm*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53- 0,83)	0,003
Miyokard enfarktüsü	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,5- 1,48)	
Vasküler Ölüm	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65- 1,17)	
Tüm nedenlere bağlı ölüm†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62- 1,02)	0,068

* Çalışmadaki genel tip I hatanın kontrolü için tasarlanmış sıralı test stratejisiyle test edilmiştir.
† İkincil sonlanım noktası.

ELİQUİS ve ASA arasında majör kanama insidansında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (bkz. tablo 7).

Tablo 7: AVERROES çalışmasında atriyal fibrilasyon olan hastalarda kanama olayları

	ELİQUİS N=2.798 n (%/yıl)	**ASA N=2.780 n (%/yıl)**	**Tehlike oranı (%95 GA)**	**P-değeri**
Majör*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96- 2,45)	0,0716
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
İntrakraniyal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majör + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07- 1,78)	0,0144
Tümü	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10- 1,53)	0,0017

*ISTH kriterleriyle tanımlanan majör kanama.
† Klinik olarak anlamlı non-majör

AKS'li ve/veya PKG geçiren NVAF hastaları

Açık etiketli, randomize, kontrollü 2'ye 2 faktoriyel olarak dizayn edilmiş olan AUGUSTUS çalışmasına, AKS'li (%43) ve/veya PKG geçirmiş 4614 NVAF hastası alınmıştır. Tüm hastalar lokal tedavi standardına göre bir P2Y12 inhibitörü (klopidogrel %90,3) almışlardır.

Hastalar AKS ve/veya PKG sonrası 14 güne kadar ya günde 2 kere 5 mg apiksabana (doz azaltılması kriterlerinden 2 veya daha fazlasını karşılıyor ise günde 2 kere 2,5 mg; toplamda %4,2 düşük doz aldı) ya da VKA'ya ve ASA'ya (günde 2 kere 81 mg) ya da plaseboya randomize edilmişlerdir. Ortalama yaş 69,9'dur. Randomize edilen hastaların %94'ünün CHA_2DS_2-VASc skoru >2 ve %47'sinin HAS-BLED skoru>3'dür. VKA'ya randomize edilmiş hastaların terapötik alanda kalma süresi s (TTR) (INR 2-3) %56'dır (%32'si TTR altında %12'si TTR üstündedir).

AUGUSTUS çalışmasının primer objektifi güvenliliği değerlendirmektir. Primer sonlanım noktası ISTH majör veya CRNM kanamadır. ELİQUİS ile VKA karşılaştırmasında 6. ayda primer güvenlilik sonlanım noktası olan ISTH majör veya CRNM kanama, ELİQUİS kolunda ve VKA kolunda sırasıyla 241 (%10,5) ve 332 (%14,7) hastada görülmüştür (HR = 0,69, %95 GA: 0,58, 0,82; non-inferiorite için 2 taraflı p <0.0001 ve süperiorite için p <0.0001).

VKA için TTR'nin alt grupları kullanılarak yapılan ilave analizler en yüksek kanama oranının, TTR'nin en düşük çeyreği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kanama oranı, ELİQUİS ve en yüksek TTR çeyreği arasında benzerlik göstermiştir.

ASA ile plasebo karşılaştırmasında 6. ayda primer güvenlilik sonlanım noktası olan ISTH majör veya CRNM kanama, ASA kolu ve plasebo kolunda sırasıyla 367 (%16,1) ve 204 (%9,0) hastada görülmüştür (HR = 1,88, %95 GA: 1,58, 2,23; 2 taraflı p <0,0001).

Özellikle ELİQUİS ile tedavi gören hastalarda, majör veya CRNM kanama ASA kolunda ve plasebo kolunda sırasıyla 157 (%13,7) ve84 (%7,4) hastada görülmüştür. VKA ile tedavi gören hastalarda, majör veya CRNM kanama ASA kolunda ve plasebo kolunda sırasıyla 208 (%18,5) ve122 (%10,8) hastada görülmüştür.

Diğer tedavi etkileri çalışmanın sekonder objektifi olarak kompozit sonlanım noktaları ile değerlendirilmiştir.

ELİQUİS ile VKA karşılaştırmasında ölüm veya tekrar hospitalizasyonun kompozit sonlanım noktası, ELİQUİS ve VKA kolunda sırasıyla 541 (%23,5) ve 632 (%27,4) hastada görülmüştür. Ölüm veya iskemik olay (inme, miyokard enfarktüsü, stent trombozu veya acil revaskülarizasyon) kompozit sonlanım noktası, ELİQUİS ve VKA kolunda sırasıyla 170 (%7,4) ve 182 (%7,9) hastada görülmüştür.

ASA ile plasebo karşılaştırmasında ölüm veya tekrar hospitalizasyonun kompozit sonlanım noktası, ASA ve plasebo kolunda sırasıyla 604 (%26,2) ve 569 (%24,7) hastada görülmüştür. Ölüm veya iskemik olay (inme, miyokard enfarktüsü, stent trombozu veya acil revaskülarizasyon) kompozit sonlanım noktası, ASA ve plasebo kolunda sırasıyla 163 (%7,1) ve 189 (%8,2) hastada görülmüştür.

Kardiyoversiyon uygulanacak hastalar
Açık etiketli, çok merkezli EMANATE çalışması daha önce oral antikoagülan kullanmamış ya da 48 saatten az bir süre tedavi görmüş ve NVAF için kardiyoversiyon uygulanması planlanan 1.500 hastayı içermektedir. Kardiyovasküler olayların önlenmesi için hastalar, apiksaban ya da heparin ve/veya VKA içim 1:1 randomize edilmiştir. Daha önce kardiyoversiyon yapılması gerekli ise elektriksel ve/veya farmakolojik kardiyoversiyon uygulaması en az 5 doz günde 2 kere 5 mg (veya seçilen hastalarda günde iki kez 2,5 mg (bkz. bölüm 4.2)) apiksaban sonrası veya 10 mg'lık yükleme dozundan (veya seçilen hastalarda 5 mg'lık yükleme dozundan (bkz. bölüm 4.2)) en az 2 saat sonra gerçekleştirilmiştir. Apiksaban grubunda 342 hasta yükleme dozu (331 hasta 10 mg ve 11 hasta 5 mg doz) almıştır.

Apiksaban grubunda (n=753) hiç inme gözlenmezken (%0); heparin ve/veya VKA grubunda (%74,8; n=747; RR 0,00,% 95 GA 0,00; 0,64) ise inme 6 (%0,8) hastada görülmüştür. Tüm nedenlere bağlı ölüm, apiksaban gurubunda 2 (%0,27) ve heparin ve/veya VKA grubunda 1 (%0,13) hastada görülmüştür. Hiçbir sistemik embolizm olayı bildirilmemiştir.

Major kanama ve CRNM kanama apiksaban grubunda sırasıyla 3 (%0,41) ve 11 (%1,5) hastada görülürken heparin ve/veya VKA grubunda 6 (%0,83) ve 13 (%1,8) hastada görülmüştür.

Bu deneysel çalışma, kardiyoversiyon uygulanmasında apiksaban ve heparin ve/veya VKA tedavi grupları arasında karşılaştırılabilir etkililik ve güvenlilik göstermiştir.

DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)
Klinik program (AMPLIFY: enoksaparin / varfarine karşı ELİQUİS, AMPLIFY-EXT: plaseboya karşı ELİQUİS), ELİQUİS'in DVT ve/veya PE tedavisi (AMPLIFY), ve VTE ve/veya PE için 6-12 aylık antikoagülan tedavisini takiben tekrarlayan DVT ve/veya PE'nin önlenmesi (AMPLIFY-EXT) için uzatılmış tedavinin etkililik ve güvenliliğini göstermek üzere dizayn edilmiştir.

Her iki çalışma da semptomatik proksimal DVT veya semptomatik PE'si olan hastalarda randomize, paralel grup, çift-kör, çok uluslu çalışmalardı. Tüm kilit güvenlilik ve etkililik sonlanım noktaları bağımsız körlenmiş bir komite tarafından değerlendirilmiştir.

AMPLIFY çalışması

AMPLIFY çalışmasında toplam 5.395 hasta; 7 günlük günde iki kez 10 mg oral ELİQUİS'i takiben 6 ay boyunca günde iki kez 5 mg oral ELİQUİS tedavisine veya en az 5 gün boyunca günde iki kez subkutan 1 mg/kg enoksaparin (INR ≥2 olana kadar) ve 6 ay boyunca oral varfarin (hedef INR aralığı 2-3) tedavisine randomize edilmiştir.

Ortalama yaş 56,9'dur ve hastaların %89,8'inde provoke edilmemiş VTE olayları mevcuttur.

Varfarine randomize edilen hastalar için terapötik aralıktaki (INR 2-3) ortalama zaman yüzdesi 60,9'dur. ELİQUİS, tekrarlayan semptomatik VTE veya VTE-ilişkili ölümde, değişik merkez TTR seviyelerinde azalma göstermiştir; merkezdeki en yüksek çeyrekte enoksaparin/varfarine kıyasla ELİQUİS'in relatif riski 0,79'dur (%95 GA, 0,39, 1,61).

Çalışmada, ELİQUİS'in tekrarlayan semptomatik VTE (ölümcül olmayan DVT veya ölümcül olmayan PE) veya VTE-ilişkili ölüm kombine primer sonlanım noktasında etkisinin enoksaparin/varfarine göre non-inferior olduğu gösterilmiştir (bkz. tablo 8).

Tablo 8: AMPLIFY çalışmasının etkililik sonuçları

	ELİQUİS N=2.609 n (%)	Enoksaparin / Varfarin N=2.635 n (%)	Rölatif risk (%95 GA)
VTE veya VTE-ilişkili ölüm	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,6- 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1)	23 (0,9)	
VTE-ilişkili ölüm	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE veya tüm nedenlere bağlı ölüm	84(3,2)	104 (4)	0,82 (0,61- 1,08)
VTE veya KV-ilişkili ölüm	61 (2,3)	77 (2,9)	0,8 (0,57- 1,11)
VTE, VTE-ilişkili ölüm, veya majör kanama	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47- 0,83)

*Enoksaparin /varfarine kıyasla non-inferior (P<0,0001)

ELİQUİS'in VTE başlangıç tedavisindeki etkililiği, PE [Rölatif risk 0,9; %95 GA (0,5, 1,6)] veya DVT [Rölatif risk 0,8; %95 GA (0,5, 1,3)] tedavisi hastaları arasında tutarlıydı. Etkililik yaş, cinsiyet, vücut-kütle indeksi (BMI), böbrek fonksiyonu, indeks PE büyüklüğü, DVT trombozunun yeri, ve geçmişte parenteral heparin kullanan alt gruplarda genelde tutarlıydı.

Primer güvenlilik sonlanım noktası majör kanamaydı. Çalışmada, primer güvenlilik sonlanım noktasında apikasaban, enoksaparin/varfarine göre istatistiksel olarak üstündür [Rölatif risk 0,31; %95 GA (0,17, 0,55), p değeri <0,0001] (bkz. tablo 9).

Tablo 9: AMPLIFY çalışmasındaki kanama sonuçları

	ELİQUİS N=2.676 n (%)	Enoksaparin / Varfarin N=2.689 n (%)	Rölatif risk (%95 GA)
Majör	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17- 0,55)
Majör + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36- 0,55)
Minör	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54- 0,7)
Tümü	402 (15)	676 (25,1)	0,59 (0,53- 0,66)

Herhangi bir anatomik bölgede majör kanama ve CRNM kanama enoksaparin/varfarin ile karşılaştırıldığında ELİQUİS grubunda genel olarak daha düşüktür. ISTH majör gastrointestinal kanama ELİQUİS ile tedavi edilen hastaların 6 (%0,2)'sında ve enoksaparin/varfarin ile tedavi edilen hastaların 17 (%0,6)'sinde gözlenmiştir.

AMPLIFY-EXT çalışması

AMPLIFY-EXT çalışmasında toplam 2.482 hasta; 6 ila 12 aylık başlangıç antikoagülan tedavisini tamamladıktan sonra 12 ay boyunca günde iki kez 2,5 mg oral ELİQUİS, günde iki kez 5 mg oral ELİQUİS veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Bunlardan 836 hasta (%33,7) AMPLIFY-EXT çalışmasına alınmadan önce AMPLIFY çalışmasına katılmıştır. Ortalama yaş 56,7 dir ve hastaların %91,7'sinde provoke edilmemiş VTE olayları mevcuttur.

Çalışmada ELİQUİS'in her iki dozu da semptomatik, tekrarlayan VTE veya tüm nedenlere bağlı ölüm primer sonlanım noktalarında plaseboya göre istatistiksel olarak üstün bulunmuştur (bkz. tablo 10).

Tablo 10: AMPLIFY-EXT çalışmasındaki etkililik sonuçları

	ELİQUİS	ELİQUİS	Plasebo	Rölatif risk	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	ELİQUİS 2,5 mg vs. plasebo	ELİQUİS 5,0 mg vs. plasebo
n (%)					
Tekrarlayan VTE veya tüm nedenlere bağlı ölüm	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15- 0,4)*	0,19 (0,11- 0,33)*
DVT**	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE**	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Tüm nedenlere bağlı ölüm	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Tekrarlayan VTE veya VTE-ilişkili ölüm	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11- 0,33)	0,2 (0,11- 0,34)
Tekrarlayan VTE veya KV-ilişkili ölüm	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,1- 0,32)	0,19 (0,11- 0,33)
Ölümcül olmayan DVT***	6 (0,7)	8 (1)	53 (6,4)	0,11 (0,05- 0,26)	0,15 (0,07- 0,32)
Ölümcül olmayan PE***	8 (1)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22- 1,21)	0,27 (0,09- 0,8)
VTE-ilişkili ölüm	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06- 1,37)	0,45 (0,12- 1,71)

* p değeri <0,0001

** kompozit sonlanım noktasına etki eden birden fazla olay olan hastalarda, sadece ilk olay raporlanmıştır (örn. eğer bir kişi hem bir DVT hem de sonrasında bir PE geliştirdiyse sadece DVT raporlanmıştır).

*** Bireysel hastalar birden fazla olay deneyimlemiş olabilir ve her iki sınıflandırmada da gösterilebilir.

Bir VTE'nin tekrarlamasının önlenmesi için ELİQUİS'in etkililiği; yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (BMI), ve renal fonksiyonu içeren alt grupları içinde korunmuştur.

Primer güvenlilik sonlanım noktası tedavi süresince majör kanamadır. Çalışmada her iki ELİQUİS dozu için majör kanama insidansı istatistiksel olarak plasebodan farklı olmamıştır. Günde iki kez ELİQUİS 2,5 mg ve plasebo tedavi grupları arasında majör + CRNM, minör ve tüm kanama insidansında istatistiksel olarak belirgin bir fark olmamıştır (bkz. tablo 11).

Tablo 11: AMPLIFY-EXT çalışmasındaki kanama sonuçları

	ELİQUİS	ELİQUİS	Plasebo	Rölatif risk	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	ELİQUİS 2,5 mg vs. plasebo	ELİQUİS 5,0 mg vs. plasebo
n (%)					
Majör	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09- 2,64)	0,25 (0,03,- 2,24)
Majör + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69- 2,1)	1,62 (0,96- 2,73)
Minör	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91- 1,75)	1,7 (1,25- 2,31)
Tümü	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9)	1,24 (0,93- 1,65)	1,65 (1,26- 2,16)

ISTH majör gastrointestinal kanama, günde iki kez 5 mg dozda ELİQUİS ile tedavi edilen 1 hastada (%0,1) gözlenmiş, günde iki kez 2,5 mg dozda tedavi edilen hiçbir hastada gözlenmemiş ve plasebo ile tedavi edilen 1 hastada (%0,1) gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Onaylanmış bir pediatrik endikasyon yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

Akut lenfoblastik lösemi veya lenfoblastik lenfoma olan pediyatrik hastalarda VTE'nin önlenmesi (ALL, LL)
PREVAPIX-ALL çalışmasında, apiksaban veya standart bakım ile açık etiketli tromboprofilaksi için, yeni tanı ALL veya LL'si olan, ≥ 1 ila <18 yaş arası, kalıcı bir santral venöz erişim cihazı yoluyla asparaginaz dahil olmak üzere indüksiyon kemoterapisi alan toplam 512 hasta, 1:1 randomize edildi (sistemik antikoagülasyon olmadan). Apiksaban, günde iki kez 2.5 mg alan erişkin hastalardaki karşılaştırılabilir maruziyeti ortaya koyabilmek için vücut ağırlığı tabanlı sabit bir doz rejimiyle uygulandı (bkz. Tablo 12). Apiksaban, 2.5 mg tablet, 0.5 mg tablet veya 0.4 mg/ml oral çözelti olarak temin edildi. Apiksaban kolundaki medyan maruz kalma süresi 25 gündü.

Tablo 12: PREVAPIX-ALL çalışmasında apiksaban dozlaması

Vücut ağırlığı aralığı	**Doz çizelgesi**
6 -< 10.5 kg	Günde 2 kez 0.5 mg
10.5 -< 18 kg	Günde 2 kez 1 mg
18 -< 25 kg	Günde 2 kez 1.5 mg
25 - < 35 kg	Günde 2 kez 2 mg
≥ 35 kg	Günde 2 kez 2.5 mg

Birincil etkinlik sonlanım noktası, belirlenmiş semptomatik ve asemptomatik ölümcül olmayan derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral venöz sinüs trombozu ve venöz tromboembolizm ile ilişkili ölüm tanılarının birleşimiydi. Birincil etkinlik sonlanım noktasının insidansı, apiksaban kolunda 31 (%12.1) iken standart bakım kolunda 45 (%17.6) idi. Göreceli risk azalması anlamlı olmamıştır.

Güvenlik sonlanım noktalarına ISTH kriterlerine göre karar verilmiştir. Birincil güvenlik sonlanım noktası olan majör kanama, her tedavi kolundaki hastaların %0.8'inde meydana geldi. CRNM kanama, apiksaban kolunda 11 hastada (%4.3) ve standart bakım kolunda 3 hastada (%1.2) meydana geldi. Tedavi farklılığına yol açan en yaygın CRNM kanama olayı hafif ila orta yoğunluklu epistaksis idi. Minör kanama; Apiksaban kolundaki 37 hastada (%14.5) ve standart bakım kolundaki 20 hastada (%7.8) meydana geldi.

Konjenital veya edinilmiş kalp hastalığı olan pediatrik hastalarda tromboembolizmin (TE) önlenmesi
SAXOPHONE, antikoagülasyon gerektiren konjenital veya edinilmiş kalp hastalığı ile 28 gün ila <18 yaş arası hastaların randomize 2:1 açık etiketli, çok merkezli bir karşılaştırmalı çalışmasıydı. Hastalara apiksaban veya standart bakım proflaksisi olarak K vitamini antagonisti veya düşük moleküler ağırlıklı heparin verildi. Apiksaban, günde iki kez 5 mg alan erişkin hastalardaki karşılaştırılabilir maruziyeti ortaya koyabilmek için vücut ağırlığı tabanlı sabit bir doz rejimiyle uygulandı (bakınız Tablo 13). Apiksaban, 2.5 mg tablet, 0.5 mg tablet veya 0.4 mg/ml oral çözelti olarak temin edildi. Apiksaban kolundaki ortalama maruz kalma süresi 331 gündü.

Tablo 13: SAXOPHONE çalışmasında apiksaban dozlaması

Vücut ağırlığı aralığı	**Doz çizelgesi**
6 - 9 kg	Günde 2 kez 1 mg
9 - < 12 kg	Günde 2 kez 1.5 mg
12 - < 18 kg	Günde 2 kez 2 mg
18 - < 25 kg	Günde 2 kez 3 mg
25 - < 35 kg	Günde 2 kez 4 mg
≥ 35 kg	Günde 2 kez 5 mg

Birincil güvenlik sonlanım noktası ISTH kriterlerine göre tanı almış majör ve CRNM kanamaları idi ve apiksaban kolundaki 126 hastanın 1'inde (%0,8) ve standart bakım kolundaki 62 hastanın 3'ünde (%4,8) meydana geldi. İkincil güvenlik sonlanım noktaları olan Majör, CRNM ve tüm kanama olaylarının, iki tedavi kolunda da insidansları benzerdi. Advers olay, intolerans veya kanama nedeniyle ilacın kesilmesine ilişkin ikincil güvenlik sonlanım noktası, apiksaban kolundaki 7 (%5,6) hastada ve standart bakım kolundaki 1 (%1,6) hastada rapor edilmiştir. Her iki tedavi kolundaki hiçbir hasta tromboembolik bir olay yaşamamıştır. Her iki tedavi kolunda da ölüm yoktur.

Bu çalışma, TE'nin beklenen düşük insidansı ve bu popülasyondaki kanama olayları nedeniyle tanımlayıcı etkinlik ve güvenlik için prospektif olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmada gözlenen düşük TE insidansı nedeniyle kesin bir risk fayda değerlendirmesi oluşturulamamıştır.

Avrupa İlaç Ajansı, pediatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde venöz tromboembolizmin tedavisi için çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediatrik kullanım hakkında bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:
10 mg'a kadar dozlarda ELİQUİS'in mutlak yararlanımı yaklaşık %50'dir. ELİQUİS hızla emilerek maksimum konsantrasyonuna (C_{maks}) tablet alımını takip eden 3 ila 4 saat içinde ulaşır. Besinler ile birlikte alınması 10 mg dozunda ELİQUİS EAA veya C_{maks} değerlerini etkilemez. ELİQUİS besinler ile birlikte veya tek başına alınabilir.

ELİQUİS 10 mg'a kadar oral dozlarda, maruziyet üzerinde doz orantısal artış ile lineer farmakokinetik özellik gösterir. ELİQUİS, ≥ 25 mg dozlarda dissolüsyon ile sınırlı emilim ile azalmış biyoyararlanım gösterir. Birey içi ve bireyler arası sırasıyla ~ %20 ve ~ %30 varyasyon katsayısı (CV) ile de gösterildiği gibi ELİQUİS'in maruziyet parametreleri düşük ila orta derece değişkenlik gösterir.
10 mg apiksabanın; 30 mL su içinde 2 adet 5 mg ezilmiş tablet süspansiyonu halinde oral yoldan uygulanmasını takiben gözlenen maruziyet, 2 adet bütün 5 mg tabletin oral alımı sonrası gözlenen maruziyet ile karşılaştırılabilirdir. 10 mg apiksabanın; 30 g elma püresi ile 2 adet 5 mg ezilmiş tablet halinde oral yoldan uygulanmasını takiben gözlenen C_{maks} ve EAA; 2 adet bütün 5 mg tablet alımı ile karşılaştırıldığında sırasıyla %21 ve %16 daha düşük bulunmuştur. Maruziyetteki azalma klinik açıdan belirgin değildir.

60 mL G5W içinde süspansiyon haline getirilen bir adet ezilmiş 5 mg apiksaban tabletin nazogastrik bir tüp aracılığı ile uygulanmasını takiben gözlenen maruziyet, oral tek doz 5 mg apiksaban tablet alan sağlıklı gönüllülerin dahil olduğu diğer klinik çalışmalarda gözlenenlere benzerdir.

Apiksabanın tahmin edilebilen, doz orantısal farmakokinetik profiline dayanarak; yapılan çalışmalardan elde edilen biyoyararlanım sonuçları apiksabanın düşük dozları için de geçerlidir.

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. ELİQUİS büyük oranda CYP3A4/5 tarafından metabolize edilir ve CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ve 2J2 de küçük oranda katkıda bulunur. Değişmemiş ELİQUİS insan plazmasında bulunan majör etkin madde ile ilişkili bileşendir ve dolaşımda aktif metabolitler görülmez.

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

ELİQUİS'in toplam klirensi 3,3 L/sa olup yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
ELİQUİS farmakokinetiği doğrusaldır ve 10 mg'a kadar olan oral dozlarda maruziyet ile orantısal artış gösterir. ELİQUİS, ≥25 mg dozlarında, çözünme ile sınırlı emilim ile biyoyararlanımda azalma gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

Son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalarda, hemodiyalizden hemen sonra tek doz 5 mg ELİQUİS uygulandığında, renal fonksiyonu normal olan kişilere kıyasla ELİQUİS'in EAA'ı %36 artmıştır. Tek doz 5 mg ELİQUİS uygulamasından 2 saat sonra başlatılan hemodiyaliz, bu SEBH olan hastalarda ELİQUİS diyaliz klirensi 18 mL/dk olacak şekilde ELİQUİS EAA'ını %14 düşürmüştür. Bu nedenle, hemodiyalizin ELİQUİS doz aşımı tedavisinde etkili olması beklenmez.

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, ELİQUİS 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.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda (65 yaş üzeri) görülen plazma konsantrasyonları genç hastalardakinden yüksek olup ortalama EAA değeri yaklaşık %32 daha fazladır ve C_{maks}'da herhangi bir değişiklik yoktur.

Cinsiyet:
ELİQUİS maruziyeti erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık %18 daha fazladır.

Etnik köken ve ırk:
Faz 1 çalışmalar arasında karşılaştırılan sonuçlarda, beyaz, asyalı ve siyah ırktan gönüllüler arasında ELİQUİS farmakokinetiği bakımından belirgin bir fark görülmemiştir. Elektif kalça veya diz replasmanı ameliyatı ardından ELİQUİS 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 ELİQUİS 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

ELİQUİS plazma konsantrasyonu ve birçok farmakodinamik sonlanım noktası (anti-Faktör Xa aktivitesi, INR, PT, aPTT) arasındaki farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) ilişki, geniş bir aralıkta bulunan dozların (0,5 mg – 50 mg) uygulanmasını takiben incelenmiştir. ELİQUİS konsantrasyonu ve anti-Faktör Xa aktivitesi arasındaki ilişki doğrusal bir model ile tanımlanmıştır. Hastalarda gözlenen PK/PD ilişkisi, sağlıklı gönüllülerde gösterilen ile tutarlıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, fertilite ve embriyo-fötal gelişim ve jüvenil toksisite üzerinde yapılan konvansiyonel çalışmalardan edinilen klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike olduğunu göstermemektedir.

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

Sıçan sütünde muhtemelen aktif transport ile taşınmasından, süt-maternal plazma oranı (C_{maks} yaklaşık 8; EAA yaklaşık 30) daha yüksek bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:
Susuz laktoz (sığır kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Kroskarmelloz sodyum (E468)
Sodyum lauril sülfat (E487)
Magnezyum stearat (E470b)

Film kaplama:
Opadry II Pembe şu bileşenleri içermektedir:
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Hipromelloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin
Kırmızı demir oksit (E172ii)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alü-PVC/PVdC blisterler. 56 film kaplı tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/845

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05/11/2015
Ruhsat yenileme tarihi: 25/10/2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

28/10/2025