

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELIQUIS® 5 mg film kaplı tablet.

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Apiksaban: 5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum: 8.00 mg

Sodyum lauril sülfat: 2.00 mg

Susuz laktoz: 100.50 mg

Laktoz monohidrat: 2.48 mg/tablet

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 (TİA), 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 ELIQUIS dozu günde iki kez oral yolla alınan 5 mg'dır.

**Yaş, vücut ağırlığı ve/veya serum kreatinin için dozun azaltılması:**

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda;  $\geq 80$  yaş,  $\leq 60$  kg vücut ağırlığı veya  $\geq 1.5$  mg/dL serum kreatinin (133 mikromol/L) kriterlerinden en az ikisi bulunanlar için tavsiye edilen ELIQUIS 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)**

ELIQUIS'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 klavuzlara 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, günde iki kez 5 mg ELIQUIS ya da başka bir antikoagülan ile yapılan 6 aylık DVT ve PE tedavisi sonrasında, günde iki kez 2.5 mg ELIQUIS başlanmalıdır. Tedavinin idamesi için günde iki kez 2.5 mg ELIQUIS aşağıdaki tabloda belirtildiği üzere kullanılmalıdır.

Tablo 1

|  | 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.

ELIQUIS yemeklerle birlikte veya tek başına su ile alınmalıdır.

Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalar için ELIQUIS tabletler ezilip suda veya su içinde %5'lik dekstroz çözeltisinde (D5W) veya elma suyu içinde süspansiyon haline getirildikten veya elma püresi ile karıştırıldıktan hemen sonra içilebilir (Bkz Bölüm 5.2). Alternatif olarak, ELIQUIS tabletler ezilip 60 mL su veya D5W içinde süspansiyon haline getirildikten hemen sonra nazogastrik bir tüp aracılığı ile verilebilir (Bkz. Bölüm 5.2). Ezilmiş ELIQUIS tabletler su, D5W, elma suyu ve elma püresi içinde 4 saate kadar stabildir.

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

### **Böbrek yetmezliği:**

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

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 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 ELIQUIS dikkatli kullanılmalıdır;
- Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi için hastalar ELIQUIS'in günde iki kez 2.5 mg'lık düşük dozunu almalıdır. Serum kreatinin düzeyi  $\geq 1.5$  mg/dL (133 mikromol/L) olan hastalarda, beraberinde yaşın  $\geq 80$  olması veya vücut ağırlığının  $\leq 60$  kg olması durumunda da hastalar ELIQUIS'in günde iki kez 2.5 mg'lık düşük dozunu almalıdır.

Kreatinin klirensi  $< 15$  mL/dk olan veya diyalize giren hastalarda klinik deneyim olmadığından, bu hastalarda ELIQUIS tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 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 Normalin Üst Sınırı - 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). ELIQUIS başlanmadan önce, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

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

### **Geriatrik 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. Yaş, vücut ağırlığı ve/veya serum kreatinin için dozun azaltılması).

### **Kardiyoversiyon (NVAF):**

Kardiyoversiyon uygulanırken hastalar ELIQUIS almaya devam edebilir.

### **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. Yaş, vücut ağırlığı ve/veya serum kreatinin için dozun azaltılması).

## **Cinsiyet**

Doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

## **Diğer İlaçlardan ELIQUIS'e geçiş**

Parenteral antikoagülan tedavisinden ELIQUIS tedavisine geçiş (veya tam tersi), bir sonraki planlanmış dozlamada yapılabilir. Bu ajanlar eşzamanlı uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

## **K Vitamini antagonisti (VKA) tedavisinden ELIQUIS'e geçiş**

Hastaları K vitamini antagonisti (VKA) tedavisinden ELIQUIS'e geçirirken, varfarin veya diğer VKA tedavisini sonlandırın ve uluslararası normalize oran (INR) <2.0 olduğunda ELIQUIS tedavisini başlatın.

## **ELIQUIS'ten VKA tedavisine geçiş**

Hastaları ELIQUIS'ten VKA tedavisine geçirirken, VKA tedavisini başlattıktan sonra en az 2 gün boyunca ELIQUIS uygulamasına devam edin. ELIQUIS'i 2 gün boyunca VKA tedavisiyle eşzamanlı uyguladıktan sonra ELIQUIS'in sonraki planlanan dozunu uygulamadan önce INR'yi ölçün. INR  $\geq 2.0$  olana kadar ELIQUIS ve VKA tedavisini eşzamanlı uygulamaya devam edin.

## **Atlanan Doz**

Eğer bir doz atlanırsa, hasta ELIQUIS'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 intrakranyal 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 (fondaparinaks, vb.), oral antikoagülanlar (varfarin, rivaroksaban, dabigatran, vb.) gibi diğer herhangi bir antikoagülan ile birlikte kullanım (Bu tedavilerden ELIQUIS'e veya ELIQUIS'den bu tedavilere geçiş durumları (Bkz. Bölüm 4.2) veya fraksiyone olmamış heparinin, gerekli dozlarda bir merkezi venöz veya arteriyel kataterin idamesini sağlamak için verildiği durumlar dışında (Bkz. Bölüm 4.5)).

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Kanama riski

Diğer antikoagülanlar ile olduğu gibi, ELIQUIS kullanan hastalar da kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. 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).

ELIQUIS ile tedavi maruziyetinin rutin izlenmesi gerekmeseyse de; kalibre edilmiş kantitatif bir anti-Faktör Xa miktar tayini, ELIQUIS maruziyeti bilgisinin faydalı olabileceği, doz aşımı veya acil cerrahi gibi klinik kararların verilmesi gibi istisnai durumlarda yararlı kullanılabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

##### Böbrek yetmezliği olan hastalar

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

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 15-29 mL/dk) olan hastalarda DVT tedavisi, PE tedavisi, tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için ELIQUIS dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2)

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAf) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 15-29 mL/dk) olan hastalarda ve serum kreatinin düzeyi  $\geq 1.5$  mg/dL (133 mikromol/L) olan ve beraberinde yaş  $\geq 80$  olması veya vücut ağırlığı  $\leq 60$  kg olan hastalarda ELIQUIS 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, ELIQUIS 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, ELIQUIS ve ASA eşzamanlı 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 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). ELIQUIS 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 ELIQUIS kullanımı önerilmemektedir. Bu tıbbi ürünler ELIQUIS maruziyetini 2-kat artırabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Ek faktörler mevcudiyetinde (ör. ağır böbrek yetmezliği) bu oran daha da fazla artabilir.

CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri ile etkileşim

ELIQUIS'in, hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri (ör. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eş zamanlı kullanımı ELIQUIS maruziyetinde yaklaşık %50 oranında

azalmaya neden olabilir. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada; ELIQUIS'in tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında, hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri ile ELIQUIS'in birlikte uygulanması sonucunda azalmış etkinlik ve daha yüksek kanama riski gözlenmiştir.

CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü indükleyicileri ile eşzamanlı 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 ELIQUIS dikkatli kullanılmalıdır;
- DVT tedavisi ve PE tedavisi için etkililik değişebileceğinden ELIQUIS kullanılmamalıdır.

Hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünler ile etkileşim

Artmış kanama riski nedeniyle, herhangi bir başka antikoagülan ile birlikte kullanım kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

ELIQUIS'in antitrombosit ajanlarla eşzamanlı kullanımı kanama riskini artırır (Bkz. Bölüm 4.5).

Hastalara, asetilsalisilik asidi de içeren non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) eş zamanlı uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Cerrahinin ardından, diğer trombosit agregasyon inhibitörlerinin ELIQUIS ile eş zamanlı uygulanması tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

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

Atriyal fibrilasyonu olan hastalara ilişkin bir klinik çalışmada; ASA'nın eşzamanlı kullanımı, ELIQUIS 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, eşzamanlı dual antitrombosit tedavisinin kullanımı kısıtlı olmuştur (%2.1).

ASA veya ASA ile klopidogrel kombinasyonu alan, birden fazla kardiyak ve kardiyak olmayan komorbidite ile karakterize yüksek riskli post akut koroner sendromlu hastalara ilişkin bir klinik çalışmada, plaseboya (yılda %2.04) kıyasla ELIQUIS (yılda %5.13) için ISTH (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği) majör kanama riskinde anlamlı bir artış bildirilmiştir.

Akut iskemik inme tedavisinde trombolitik ajanların kullanımı

ELIQUIS uygulanan hastalarda akut iskemik inmenin tedavisi için trombolitik ajanların kullanımı ile ilgili deneyim oldukça sınırlıdır.

#### Prostetik kalp kapağı bulunan hastalar

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

#### Cerrahi ve invaziv prosedürler

ELIQUIS, 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.

ELIQUIS, 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 bölge 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 ELIQUIS'e tekrar başlanmalıdır (kardiyoversiyon için Bkz. Bölüm 4.2).

#### Geçici olarak sonlandırma

Aktif kanama, elektif cerrahi veya invaziv prosedürler için ELIQUIS dahil antikoagülanların sonlandırılması, hastalarda yüksek tromboz riski oluşturur. Tedaviye ara verilmesinden kaçınılmalıdır ve herhangi bir nedenle ELIQUIS 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 ELIQUIS'in güvenilirliği ve etkililiği bilinmediğinden fraksiyone olmamış heparine alternatif olarak ELIQUIS önerilmemektedir.

#### Aktif kanserli hastalar

Aktif kanseri olan hastalarda DVT tedavisinde, PE tedavisinde ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesinde ELIQUIS'in etkililiği ve güvenilirliği gösterilmemiştir.

#### Laboratuvar parametreleri

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

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 0.87 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 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 ELIQUIS'in birlikte kullanımı, ortalama ELIQUIS Eğri Altında Kalan Alan (EAA)'ında 2 kat artış ve ortalama ELIQUIS  $C_{maks}$  değerinde 1.6 kat artışa neden olmuştur.

Azol-antimikotikler (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).

Hem CYP3A4, hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olarak kabul edilmeyen aktif maddelerin (ör. diltiazem, naproksen, amiodaron, verapamil, kunidin) ELIQUIS plazma konsantrasyonlarını daha az yükseltmeleri beklenir. Örneğin, orta derece CYP3A4 ve zayıf P-gp inhibitörü olarak görülmekte olan diltiazem (günde bir kez 360 mg), ortalama ELIQUIS 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 ELIQUIS 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 ELIQUIS için doz ayarlaması gerekli değildir.

##### CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü bir indükleyicisi olan rifampisin ile ELIQUIS'in birlikte kullanımı, ortalama ELIQUIS EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla %54 ve %42 oranında azalmaya neden olmuştur. ELIQUIS'in diğer kuvvetli CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri (ör. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eş zamanlı kullanımı da ELIQUIS plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Bu ajanlarla eş zamanlı tedavi süresince ELIQUIS dozunun ayarlanması gerekli değildir, ancak hem CYP3A4 hem de P-gp'nin kuvvetli indükleyicileri ile eşzamanlı 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 ELIQUIS dikkatle kullanılmalıdır. Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin kuvvetli indükleyicileri ile eşzamanlı sistemik tedavi alan hastalarda etkililik değişebileceğinden DVT ve PE tedavisi için ELIQUIS önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Antikoagülanlar, trombosit agregasyon inhibitörleri ve Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler)

Artmış kanama riskine bağlı olarak, başka herhangi bir antikoagülan ile birlikte tedavi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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

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

ELIQUIS 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 ELIQUIS ile kanama zamanında önemli bir artış veya trombosit agregasyonunda daha fazla inhibisyon görülmemiştir. Pıhtılaşma testlerindeki (PT, INR ve aPTT) artışlar, tek başına ELIQUIS'in etkileriyle tutarlı olmuştur.



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

Bu bulgulara rağmen, antitrombosit ajanlar ELIQUIS ile birlikte verildiğinde daha belirgin farmakodinamik cevap veren kişiler olabilir. Bu tıbbi ürünler tipik olarak kanama riskini arttıracığından, NSAİİ'ler (asetil salisilik asit dahil) ile eş zamanlı tedavide ELIQUIS dikkatli kullanılmalıdır. Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan bir klinik çalışmada; ELIQUIS, asetilsalisilik asit ve klopidogrel'in üçlü kombinasyonu ile kanama riskinde belirgin bir artış raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Trombolitik ajanlar, GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, tienopiridinler (ör. klopidogrel), dipiridamol, dekstran, sülfipirazon gibi ciddi kanama ile ilgili ajanlar ile ELIQUIS kullanımı önerilmemektedir.

#### Diğer eş zamanlı tedaviler

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

#### ELIQUIS'in diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

*In vitro* ELIQUIS 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. ELIQUIS,  $20 \mu M$ 'ye kadar olan konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5'i indüklememiştir. Bu nedenle, ELIQUIS'in bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların metabolik klirensini etkilemesi beklenmez. ELIQUIS belirgin bir P-gp inhibitörü değildir.

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

*Digoksin:* ELIQUIS (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 ELIQUIS P-gp aracılı substrat taşınmasını etkilememektedir.

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

#### Aktif kömür

Aktif kömür uygulaması ELIQUIS 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**

ELIQUIS'in gebelik sırasında kullanımı tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3). ELIQUIS'in gebelikte kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. ELIQUIS ile tedavi edilen hayvanlar ile yapılan çalışmalarda fertilité üzerinde bir etki görülmemiştir. (Bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

### **Laktasyon dönemi**

ELIQUIS'in veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, ELIQUIS'in sütle atıldığını göstermektedir. Sıçan sütünde, sütün maternal plazmaya oranı, olasılıkla süte aktif transport nedeniyle yüksek ( $C_{maks}$  yaklaşık 8; AUC yaklaşık 30) bulunmuştur. Yenidoğanlarda ve infantlarda risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin durdurulması ya da ELIQUIS tedavisinin durdurulması/tedaviden kaçınılması için karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilité:**

Apiksaban uygulanan hayvanlarda yapılan çalışmalar fertilité üzerinde bir etki göstermemiştir (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**

### **Güvenlilik profilinin özeti**

ELIQUIS'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, ELIQUIS ile görülen kanamayla ilişkili advers reaksiyonların genel insidansı, ELIQUIS'e karşı varfarin çalışmasında %24.3 ve ELIQUIS'e karşı asetil salisilik asit çalışmasında %9.6 olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1).

ELIQUIS'e karşı varfarin çalışmasında, ELIQUIS ile ISTH majör gastrointestinal kanamaların (üst GİS, alt GİS ve rektal kanama dahil) insidansı yılda %0.76 olmuştur. ELIQUIS ile ISTH majör intraoküler kanama insidansı yılda %0.18 olmuştur.

VTE tedavisi çalışmalarında, ELIQUIS ile görülen kanama ile bağlantılı yan etkilerin genel insidansı, ELIQUIS'e karşı enoksaparin/varfarin çalışmasında %15.6 ve ELIQUIS'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 ( $\geq 1/10$ ); 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).

### **NVAF olan hastalarda advers reaksiyonlar**

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, alerjik ödem ve anafilaksi, kaşıntı

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Beyin hemorajisi

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Oküler hemoraji (konjunktival hemoraji dahil)

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hemoraji, hematoma

Yaygın olmayan: İntra-abdominal hemoraji

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Epistaksis

Yaygın olmayan: Hemoptizi

Seyrek: Solunum yolu hemorajisi

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Gastrointestinal hemoraji, rektal hemoraji, dişeti kanaması (jinjival kanama)

Yaygın olmayan: Hemoroidal hemoraji, hematokezya, ağız hemorajisi

Seyrek: Retroperitoneal hemoraji

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Hematüri

#### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anormal vajinal hemoraji, ürogenital hemoraji

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin rahatsızlıklar**

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde kanama

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Gizli kan pozitif

### **Cerrahi ve tıbbi prosedürler**

Yaygın: Kontüzyon

Yaygın olmayan: Travmatik hemoraji, prosedür sonrası hemoraji, kesi bölgesi kanaması

### **DVT ve PE tedavisi, ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)**

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı\*

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek: Beyin hemorajisi

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Oküler hemoraji (konjunktival hemoraji dahil)

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hemoraji, hematoma

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Epistaksis

Yaygın olmayan: Hemoptizi

Seyrek: Solunum yolu hemorajisi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Gastrointestinal hemoraji, rektal hemoraji, dışı kanaması (jinjival kanama)

Yaygın olmayan: Hematokezya

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Hematüri

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anormal vajinal hemoraji, ürogenital hemoraji

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Gizli kan pozitif

### **Cerrahi ve tıbbi prosedürler**

Yaygın: Kontüzyon

Yaygın olmayan: Travmatik hemoraji, prosedür sonrası hemoraji, kesi bölgesi kanaması

\*CV185057 çalışmasında (uzun dönem VTE koruması) genel kaşıntı ortaya çıkmamıştır.

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 ve Bölüm 5.1).

#### Süpheli 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 (TUFAM)'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**

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 veya 3 gün süresince 50 mg od) oral yolla kullanılan ELIQUIS'in sağlıklı gönüllülerde klinik olarak anlamlı bir advers etkisi görülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde 20 mg ELIQUIS kullanımından 2 ve 6 saat sonra aktif kömür uygulaması, ortalama ELIQUIS EAA değerini sırasıyla %50 ve %27 azaltmıştır ve  $C_{maks}$  üzerinde etki göstermemiştir. ELIQUIS

tek başına uygulandığında 13.4 saat olan ortalama yarılanma ömrü, ELIQUIS'den 2 ve 6 saat sonra aktif kömür uygulanması ardından sırasıyla 5.3 saate ve 4.9 saate düşmüştür. Bu nedenle, ELIQUIS doz aşımının veya yanlışlıkla kullanımının tedavisinde aktif kömür uygulanması yararlı olabilir.

Eğer yukarıdaki yöntemlerle kontrol edilemeyen yaşamı tehdit edici kanama varsa, protrombin kompleks konsantratları (PCC) veya rekombinant faktör VIIa uygulanması düşünülebilir. Sağlıklı gönüllülerde 4-faktörlü bir PCC'nin 30 dakikalık infüzyonunun sonunda, trombin üretim tayinindeki değişikliklerle gösterilen ELIQUIS'in farmakodinamik etkilerinin tersine döndüğü görülmüştür ve infüzyonun başlamasından sonra 4 saat içinde başlangıç değerlerine ulaşılmıştır. Ancak ELIQUIS alan kişilerde 4-faktörlü PCC ürünleri kullanımının kanamayı geri çevirebileceğine dair klinik deneyim bulunmamaktadır. Henüz ELIQUIS alan hastalarda rekombinant faktör VIIa kullanımı ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Kanamanın düzelleme 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 ELIQUIS 5 mg uygulandığında hemodiyaliz ELIQUIS'in EAA'ını %14 oranında düşürmüştür. Bu nedenle, hemodiyalizin ELIQUIS 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

ELIQUIS kuvvetli, oral, reverzibl, direkt ve yüksek seçiciliğe sahip bir faktör Xa aktif bölge inhibitörüdür. Antitrombotik aktivite için antitrombin III'e ihtiyaç duymaz. ELIQUIS serbest ve pıhtıya bağlı faktör Xa'yı ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder. ELIQUIS'in trombosit agregasyonu üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur ancak trombin aracılığıyla trombosit agregasyonunu dolaylı yoldan inhibe eder. Faktör Xa'yı inhibe ederek, ELIQUIS trombin üretimini ve trombus gelişimini engeller. Hayvan modellerinde ELIQUIS'in kullanıldığı klinik öncesi

çalışmalarda, hemostazı temsil eden dozlarda arteryel ve venöz trombozların engellendiği gösterilmiştir.

#### Farmakodinamik etkiler

ELIQUIS'in farmakodinamik etkileri etki mekanizmasının (FXa inhibisyonu) bir yansımasıdır. FXa inhibisyonunun bir sonucu olarak, ELIQUIS protrombin zamanı (PT), INR ve aktive kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) gibi pıhtılaşma testlerinin süresini uzatır. Beklenen terapötik dozlarda bu pıhtılaşma testlerinde görölen değişimler az olur ve büyük oranda değişkenlik gösterir. ELIQUIS'in farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için bu testlerin kullanılması önerilmez. Trombin üretimi tayininde apiksaban, insan plazmasında trombin üretiminin bir ölçütü olan endojen trombin potansiyelini azaltmıştır.

ELIQUIS, birden fazla ticari anti-FXa kitinde Faktör Xa enzim aktivitesinde azalmayla kanıtlandığı gibi, anti-FXa 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-FXa aktivitesi ELIQUIS plazma konsantrasyonları ile yakın doğrusal ilişki göstererek, ELIQUIS pik plazma konsantrasyonlarında maksimum değerlere ulaşır. ELIQUIS konsantrasyonu ve anti-FXa aktivitesi arasındaki ilişki geniş bir ELIQUIS doz aralığında doğrusaldır ve Rotachrom testinin doğruluğu klinik laboratuvarında kullanım için kabul edilebilir sınırlar arasında iyidir. ELIQUIS'in uygulanmasını takiben görölen doz ve konsantrasyon ile ilişkili değerlişimler, pıhtılaşma testlerine kıyasla anti-FXa aktivitesi ile daha belirgin ve daha az değerliştir.

Aşağıdaki tablo beklenen kararlı durum maruziyetini ve anti-FXa aktivitesini göstermektedir. İnme veya sistemik embolizmin önlenmesi için ELIQUIS 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 ELIQUIS alan hastalarda sonuçlar tepe/çukur seviyelerinde 2.2 kattan daha az bir dalgalanma göstermiştir.

| Tablo 2 Beklenen ELIQUIS kararlı durum maruziyeti ve anti-FXa aktivitesi   |                                      |                                     |   |  |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
|  | ELIQUIS<br>C <sub>maks</sub> (ng/mL) | ELIQUIS<br>C <sub>min</sub> (ng/mL) | ELIQUIS<br>anti-FXa<br>aktivitesi<br>Maks (IU/mL) | ELIQUIS<br>anti-FXa<br>aktivitesi<br>Min (IU/mL) |
|  | Medyan [5., 95. persentil ]          |                                     |   |  |
| İnme veya sistemik embolizmin önlenmesi: NVAF                              |                                      |                                     |   |  |
| 2.5 mg bid*  | 123 [69, 221]                        | 79 [34, 162]                        | 1.8 [1.0, 3.3]                                    | 1.2 [0.51, 2.4]                                  |
| 5 mg bid   | 171 [91, 321]                        | 103 [41, 230]                       | 2.6 [1.4, 4.8]                                    | 1.5 [0.61, 3.4]                                  |
| DVTtedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi (VTE tedavisi) |                                      |                                     |   |  |
| 2.5 mg bid   | 67 [30, 153]                         | 32 [11, 90]                         | 1.0 [0.46, 2.5]                                   | 0.49 [0.17, 1.4]                                 |
| 5 mg bid   | 132 [59, 302]                        | 63 [22, 177]                        | 2.1 [0.91, 5.2]                                   | 1.0 [0.33, 2.9]                                  |
| 10 mg bid  | 251 [111, 572]                       | 120 [41, 335]                       | 4.2 [1.8, 10.8]                                   | 1.9 [0.64, 5.8]                                  |

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

ELIQUIS ile tedavi maruziyetin rutin izlenmesini gerektirmese de; ELIQUIS 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: ELIQUIS'e karşı varfarin, AVERROES: ELIQUIS'e karşı ASA), 11927 hasta ELIQUIS'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 ELIQUIS'in etkililiğini ve güvenliliğini göstermek üzere tasarlanmıştır:

- geçirilmiş inme veya TIA
- yaşın  $\geq 75$  olması
- hipertansiyon
- diabetes mellitus
- semptomatik kalp yetmezliği (NYHA Sınıf  $\geq$ II)

### ARISTOTLE ÇALIŞMASI

ARISTOTLE çalışmasında toplam 18201 hasta günde iki kez 5 mg ELIQUIS (veya belli hastalarda günde iki kez 2.5 mg [%4.7], Bkz. Bölüm 4.2) veya varfarin (hedef INR aralığı 2.0-3.0) ile çift kör olarak randomize edilmiş, hastalara ortalama 20 ay boyunca çalışma ilacı uygulanmıştır. Ortalama yaş 69.1, ortalama CHADS<sub>2</sub> skoru 2.1 olmuştur, hastaların %18.9'unda geçirilmiş inme veya Geçici İskemik Atak (TIA) vardır.

Çalışmada ELIQUIS, inmenin (hemorajik veya iskemik) ve sistemik embolizmin önlenmesi şeklindeki birincil sonlanım noktalarında varfarine kıyasla istatistiksel anlamlı üstünlük elde etmiştir (Bkz. Tablo 3).

Tablo 3: ARISTOTLE çalışmasında Atriyal Fibrilasyon olan Hastalarda Etkinlik Sonuçları

|                                    | <b>ELIQUIS</b><br>N=9,120<br>n (%/yıl) | <b>Varfarin</b><br>N=9,081<br>n (%/yıl) | <b>Tehlike Oranı</b><br>(%95 GA) | <b>P-Değeri</b> |
|------------------------------------|--|---|----------------------------------|-----------------|
| <b>İnme veya sistemik embolizm</b> | 212 (1.27)                             | 265 (1.60)                              | 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 (0.10)                               | 0.87 (0.44, 1.75)                |                 |

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

ELIQUIS, 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 ELIQUIS için tehlike oranı 0.73 (%95 GA, 0.38, 1.40) 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 4). INR'nin terapötik aralıkta daha iyi tutulduğu durumlarda, ELIQUIS'in varfarine göre tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili faydasında göreceli azalma görülür.

Tablo 4: ARISTOTLE çalışmasında Atriyal Fibrilasyon olan Hastalarda Sekonder sonlanım noktaları

|                                  | <b>ELIQUIS</b><br>N=9,088<br>n (%/yıl) | <b>Varfarin</b><br>N=9,052<br>n (%/yıl) | <b>Tehlike Oranı</b><br>(%95 GA) | <b>P-Değeri</b> |
|----------------------------------|--|---|----------------------------------|-----------------|
| Majör*                           | 327 (2.13)                             | 462 (3.09)                              | 0.69 (0.60, 0.80)                | < 0.0001        |
| Fatal                            | 10 (0.06)                              | 37 (0.24)                               |                                  |                 |
| İntrakraniyal                    | 52 (0.33)                              | 122 (0.80)                              |                                  |                 |
| Majör + CRNM <sup>†</sup>        | 613 (4.07)                             | 877 (6.01)                              | 0.68 (0.61, 0.75)                | < 0.0001        |
| Tümü                             | 2356 (18.1)                            | 3060 (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 (0.80, 1.00)                | 0.0465          |
| Miyokard enfarktüsü <sup>†</sup> | 90 (0.53)                              | 102 (0.61)                              | 0.88 (0.66, 1.17)                |                 |

\* ISTH kriterleriyle tanımlanan majör kanama.

<sup>†</sup> Klinik olarak belirgin, majör olmayan

ARISTOTLE çalışmasında, advers reaksiyonlar nedeniyle genel çalışmayı bırakma oranları ELIQUIS için %1.8 ve varfarin için %2.6 olmuştur.

CHADS<sub>2</sub> skoru, yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, renal fonksiyon durumu, geçirilmiş inme veya TİA ve diyabet dahil önceden belirlenmiş alt gruplar için etkinlik bulguları, çalışmada incelenen genel popülasyona ilişkin birincil etkinlik bulgularıyla tutarlı olmuştur.

ISTH majör gastrointestinal kanamaların (üst GİS, alt GİS ve rektal kanama) insidansı ELIQUIS ile %0.76/yıl ve varfarin ile %0.86/yıl olmuştur.

CHADS<sub>2</sub> skoru, yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, renal fonksiyon durumu, geçmiş inme veya TİA ve diyabet dahil önceden belirlenmiş alt gruplar için majör kanama bulguları, çalışmada incelenen genel popülasyona ilişkin sonuçlarla tutarlı olmuştur.

#### AVERROES ÇALIŞMASI

AVERROES çalışmasında, araştırmacılar tarafından VKA için uygun olmadığı düşünülen toplam 5598 hasta günde iki kez ELIQUIS 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 ilacı uygulanmıştır. Ortalama yaş 69.9, ortalama CHADS<sub>2</sub> skoru 2.0 olmuştur ve hastaların %13.6'sında geçmiş inme veya TİA 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<sub>2</sub> skorunun 1 olması ve hekimin VKA tedavisini önermemesi (%21.3), hastanın VKA uygulama talimatına bağlı kalacağına güvenilmemesi (%15.0) ve acil doz değişimi durumunda hastaya ulaşılmamasında güçlük olması/güçlük olmasının beklenmesini (%11.7) içermiştir.

Uygun bir güvenilirlik 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 ELIQUIS için %1.5 ve ASA için %1.3 olmuştur.



Çalışmada ELIQUIS, inmenin (hemorajik, iskemik veya belirlenmemiş) veya sistemik embolizmin önlenmesi şeklindeki birincil sonlanım noktalarında ASA'ya kıyasla istatistiksel anlamlı üstünlük elde etmiştir (Bkz. Tablo 5).

Tablo 5: AVERROES çalışmasında Atriyal Fibrilasyon olan Hastalarda Önemli Etkinlik Sonuçları

|  | <b>ELIQUIS</b><br>N=2,807<br>n (%/yıl) | <b>ASA</b><br>N=2,791<br>n (%/yıl) | <b>Tehlike Oranı</b><br>(%95 GA) | <b>P-Değeri</b> |
|--|--|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 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 (0.50, 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.

ELIQUIS ve ASA arasında majör kanama insidansında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Bkz. Tablo 6).

Tablo 6: AVERROES çalışmasında Atriyal Fibrilasyon olan Hastalarda Kanama Olayları

|                  | <b>ELIQUIS</b><br>N=2,798<br>n (%/yıl) | <b>ASA</b><br>N=2,780<br>n (%/yıl) | <b>Tehlike Oranı</b><br>(%95 GA) | <b>P-Değeri</b> |
|------------------|--|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 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 belirgin, majör olmayan

#### DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)

Klinik program (AMPLIFY: enoksaparin / varfarine karşı ELIQUIS, AMPLIFY-EXT: plaseboya karşı ELIQUIS), ELIQUIS'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 ELIQUIS'i takiben 6 ay boyunca günde iki kez 5 mg oral ELIQUIS 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 2.0-3.0) tedavisine randomize edilmiştir.

Ortalama yaş 56.9'du ve hastaların %89.8'inde provoke edilmemiş VTE olayları mevcuttu. Varfarine randomize edilen hastalar için terapötik aralıktaki (INR 2.0-3.0) ortalama zaman yüzdesi 60.9'du. ELIQUIS, tekrarlayan semptomatik VTE veya VTE-ilişkili ölümden, değişik merkez TTR

seviyelerinde azalma göstermiştir; merkezdeki en yüksek çeyrekte enoksaparin/varfarine kıyasla ELIQUIS'in relatif riski 0.79'du (%95 GA, 0.39, 1.61).

Çalışmada, ELIQUIS'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 7)

Tablo 7: AMPLIFY çalışmasının etkililik sonuçları

|   | ELIQUIS<br>N=2,609<br>n (%) | Enoksaparin /<br>Varfarin<br>N=2,635<br>n (%) | Rölatif risk<br>(%95 GA) |
|---|-----------------------------|---|--------------------------|
| VTE veya VTE-ilişkili ölüm                | 59 (2.3)                    | 71 (2.7)                                      | 0.84 (0.60, 1.18)*       |
| DVT                                       | 20 (0.7)                    | 33 (1.2)                                      |                          |
| PE  | 27 (1.0)                    | 23 (0.9)                                      |                          |
| VTE-ilişkili ölüm                         | 12 (0.4)                    | 15 (0.6)                                      |                          |
| VTE veya tüm nedenlere bağlı ölüm         | 84(3.2)                     | 104 (4.0)                                     | 0.82 (0.61, 1.08)        |
| VTE veya KV-ilişkili ölüm                 | 61 (2.3)                    | 77 (2.9)                                      | 0.80 (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)

ELIQUIS'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 güvenilirlik sonlanım noktası majör kanamaydı. Çalışmada, primer güvenilirlik sonlanım noktasında apikasaban, enoksaparin/varfarine göre istatistiksel olarak üstündü [Rölatif risk 0.31; %95 GA (0.17, 0.55), p değeri <0.0001] (Bkz. Tablo 8)

Tablo 8: AMPLIFY çalışmasındaki kanama sonuçları

|              | ELIQUIS<br>N=2,676<br>n (%) | Enoksaparin / Varfarin<br>N=2,689<br>n (%) | Rölatif risk<br>(%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, 0.70)        |
| Tümü         | 402 (15.0)                  | 676 (25.1)                                 | 0.59 (0.53, 0.66)        |

Herhangi bir anatomik bölgede majör kanama ve CRNM kanama enoksaparin/varfarin ile karşılaştırıldığında ELIQUIS grubunda genel olarak daha düşüktü. ISTH majör gastrointestinal kanama ELIQUIS 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 ELIQUIS, günde iki kez 5 mg oral ELIQUIS

veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Bunlardan 836 hasta (%33.7) AMPLIFY-EXT çalışmasına alınmadan önce AMPLIFY çalışmasına katılmıştır. Ortalama yaş 56.7 idi ve hastaların %91.7'sinde provoke edilmemiş VTE olayları mevcuttu.

Çalışmada ELIQUIS'in her iki dozu da semptomatik, tekrarlayan VTE veya tüm nedenlere bağlı ölüm primer sonlanım noktalarında plaseboya göre istatistiksel olarak üstün bulunmuştur (Bkz. Tablo 9).

Tablo 9: AMPLIFY-EXT çalışmasındaki etkililik sonuçları

|  | ELIQUIS<br>2.5 mg<br>(N=840) | ELIQUIS<br>5.0 mg<br>(N=813) | Plasebo<br>(N=829) | Rölatif risk                     |                                  |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|  |                              |                              |                    | ELIQUIS 2.5<br>mg vs.<br>plasebo | ELIQUIS 5.0<br>mg vs.<br>plasebo |
| n (%)  |                              |                              |                    |                                  |                                  |
| Tekrarlayan<br>VTE veya tüm<br>nedenlere<br>bağlı ölüm | 19 (2.3)                     | 14 (1.7)                     | 77 (9.3)           | 0.24<br>(0.15, 0.40)*            | 0.19<br>(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<br>nedenlere<br>bağlı ölüm                         | 6 (0.7)                      | 3 (0.4)                      | 11 (1.3)           |                                  |                                  |
| Tekrarlayan<br>VTE veya<br>VTE-ilişkili<br>ölüm        | 14 (1.7)                     | 14 (1.7)                     | 73 (8.8)           | 0.19<br>(0.11, 0.33)             | 0.20<br>(0.11, 0.34)             |
| Tekrarlayan<br>VTE veya<br>KV-ilişkili<br>ölüm         | 14 (1.7)                     | 14 (1.7)                     | 76 (9.2)           | 0.18<br>(0.10, 0.32)             | 0.19<br>(0.11, 0.33)             |
| Ölümcül<br>olmayan<br>DVT***                           | 6 (0.7)                      | 8 (1.0)                      | 53 (6.4)           | 0.11<br>(0.05, 0.26)             | 0.15<br>(0.07, 0.32)             |
| Ölümcül<br>olmayan<br>PE***                            | 8 (1.0)                      | 4 (0.5)                      | 15 (1.8)           | 0.51<br>(0.22, 1.21)             | 0.27<br>(0.09, 0.80)             |
| VTE-ilişkili<br>ölüm                                   | 2 (0.2)                      | 3 (0.4)                      | 7 (0.8)            | 0.28<br>(0.06, 1.37)             | 0.45<br>(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 ELIQUIS'in etkililiği; yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (BMI), ve renal fonksiyonu içeren alt grupları içinde korunmuştur.

Primer güvenlilik sonlanım noktası tedavi süresince majör kanamayı. Çalışmada her iki ELIQUIS dozu için majör kanama insidansı istatistiksel olarak plaseboda farklı olmamıştır. Günde iki kez ELIQUIS 2.5 mg ve plasebo tedavi grupları arasında majör + CRNM, minör ve tüm kanama insidansında istatistiksel olarak belirgin bir fark olmamıştır (Bkz. Tablo 10).

Tablo 10: AMPLIFY-EXT çalışmasındaki kanama sonuçları

|              | ELIQUIS           | ELIQUIS           | Plasebo  | Rölatif risk                  |                               |
|--------------|-------------------|-------------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|
|              | 2.5 mg<br>(N=840) | 5.0 mg<br>(N=811) | (N=826)  | ELIQUIS 2.5 mg<br>vs. plasebo | ELIQUIS 5.0 mg<br>vs. plasebo |
| n (%)        |                   |                   |          |                               |                               |
| Majör        | 2 (0.2)           | 1 (0.1)           | 4 (0.5)  | 0.49<br>(0.09, 2.64)          | 0.25<br>(0.03, 2.24)          |
| Majör + CRNM | 27 (3.2)          | 35 (4.3)          | 22 (2.7) | 1.20<br>(0.69, 2.10)          | 1.62<br>(0.96, 2.73)          |
| Minör        | 75 (8.9)          | 98 (12.1)         | 58 (7.0) | 1.26<br>(0.91, 1.75)          | 1.70<br>(1.25, 2.31)          |
| Tümü         | 94 (11.2)         | 121 (14.9)        | 74 (9.0) | 1.24<br>(0.93, 1.65)          | 1.65<br>(1.26, 2.16)          |

ISTH majör gastrointestinal kanama, günde iki kez 5 mg dozda ELIQUIS 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.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

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

Birey içi ve bireyler arası sırasıyla ~ % 20 ve ~ % 30 varyasyon katsayısı (CV) ile de gösterildiği gibi ELIQUIS'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 karşılaştırılabilir. 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 %20 ve %16 daha düşük bulunmuştur. Maruziyetteki azalma klinik açıdan belirgin değildir.

60 mL D5W 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 hidrosilasyonu majör biyotransformasyon bölgeleridir. ELIQUIS büyük oranda CYP3A4/5 tarafından metabolize edilir ve CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, ve 2J2 de küçük oranda katkıda bulunur. Değişmemiş ELIQUIS insan plazmasında bulunan majör ilaçla ilişkili bileşendir ve dolaşımında aktif metabolitler görülmez.

### Eliminasyon

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

ELIQUIS'in total klirensi 3.3 L/sa olup yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Bozulmuş renal fonksiyonun ELIQUIS pik konsantrasyonu üzerinde bir etkisi görülmemiştir. Ölçülen kreatinin klirensi ile değerlendirildiği üzere, ELIQUIS 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, ELIQUIS plazma konsantrasyonları (EAA) normal kreatinin klirensi olan kişilere kıyasla sırasıyla % 16, 29 ve 44 oranında artmıştır. Böbrek yetmezliğinin ELIQUIS plazma konsantrasyonu ve anti-FXa aktivitesi arasındaki ilişki üzerinde belirgin bir etkisi yoktur.

Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, hemodiyalizden hemen sonra tek doz 5 mg ELIQUIS uygulandığında, renal fonksiyonu normal olan kişilere kıyasla ELIQUIS'in EAA'ı %36 artmıştır. Tek doz 5 mg ELIQUIS uygulamasından 2 saat sonra başlatılan hemodiyaliz, bu son evre böbrek hastalığı olan hastalarda ELIQUIS diyaliz klerensi 18 mL/dk olacak şekilde ELIQUIS EAA'mı %14 düşürmüştür. Bu nedenle, hemodiyalizin ELIQUIS 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, ELIQUIS 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.

#### Cinsiyet:

ELIQUIS maruziyeti erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık % 18 daha fazladır.

#### Etnik köken ve ırk:

Faz 1 çalışmaları arasında karşılaştırılan sonuçlarda, beyaz, Asyalı ve siyah ırktan gönüllüler arasında ELIQUIS farmakokinetiği bakımından belirgin bir fark görülmemiştir. Elektif kalça veya diz replasmanı ameliyatı ardından ELIQUIS alan hastaları içeren bir popülasyon bazlı farmakokinetik analizin sonuçları da faz 1 çalışmaları ile tutarlıdır.

### Vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığı 65 ila 85 kg arasında olan hastalardaki ELIQUIS 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**

ELIQUIS 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. ELIQUIS konsantrasyonu ve 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, fertilitte ve embriyo-fötal gelişim ve juvenil toksisitesi üzerinde yapılan geleneksel çalışmalardan edinilen klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike olduğunu göstermemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında gözlenen majör etkiler ELIQUIS'in 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 klinik olmayan 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)  
Kırmızı demir oksit (E172ii)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Alü-PVC/PVdC blisterler. 60 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.  
Muallim Naci Cad. No:55  
34347 Ortaköy/İSTANBUL  
Tel.: 0 212 310 70 00  
Fax.: 0 212 310 70 58

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2015/845

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

İlk ruhsat tarihi: 05/11/2015  
Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**