

## 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® 2,5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Apiksaban: 2,5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz: 50,25 mg

Laktoz monohidrat: 1,24 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 893, diğer tarafında 2½ baskısı olan, sarı, yuvarlak tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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:

VTE önlenmesi: elektif kalça veya diz replasmanı operasyonu

Tavsiye edilen ELIQUIS dozu günde iki kez oral yolla alınan 2,5 mg'dır. İlk doz operasyondan 12 ila 24 saat sonra alınmalıdır.

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

Kalça replasmanı operasyonu geçiren hastalarda, tavsiye edilen tedavi süresi 32 ila 38 gündür. Diz replasmanı operasyonu geçiren hastalarda, tavsiye edilen tedavi süresi 10 ila 14 gündür.

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 aşağıdaki öneriler geçerlidir:

- Elektif kalça veya diz replasmanı operasyonunda VTE önlenmesi, DVT tedavisi, PE tedavisi, tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).
- $\geq 80$  yaş veya vücut ağırlığı  $\leq 60$  kg olan ve nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) ve serum kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromole/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 klerensi 15-29 mL/dk) olan hastalarda aşağıdaki öneriler geçerlidir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2):

- Elektif kalça veya diz replasmanı operasyonunda VTE önlenmesi, 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.

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

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

### Pediyatrik popülasyon:

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

### Geriatrik popülasyon:

VTE önlenmesi ve 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 önlenmesi ve 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 ilaçlardan ELIQUIS'e geçiş**

Parenteral antikoagülan tedavisinden ELIQUIS tedavisine geçiş (veya tam tersi), bir sonraki planlanmış dozlamada yapılabilir. Bu ajanlar eş zamanlı 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 tedavisi sonlandırılmalı ve uluslararası normalize oran (INR) <2,0 olduğunda ELIQUIS tedavisine başlanmalıdır.

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

Hastaları ELIQUIS'ten VKA tedavisine geçirirken, VKA tedavisini başlattıktan sonra en az 2 gün boyunca ELIQUIS uygulamasına devam edilmelidir. ELIQUIS'i 2 gün boyunca VKA tedavisiyle eş zamanlı uyguladıktan sonra ELIQUIS'in sonraki planlanan dozunu uygulamadan önce INR ölçülmeli ve INR  $\geq 2,0$  olana kadar ELIQUIS ve VKA tedavisini eş zamanlı uygulamaya devam edilmelidir.

### **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**

- ELIQUIS'in içeriğindeki 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 (fondaparinux, 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 kateterin 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 kullanımını 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 olabilir (bkz. bölüm 5.1).

##### 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 eş zamanlı kullanımı kanama riskini artırır (bkz. bölüm 4.5).

Hastalara, asetil salisilik asiti de içeren non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) eş zamanlı uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Cerrahi bir işlemin 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 eş zamanlı 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, eş zamanlı dual antitrombosit tedavisinin kullanımını 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 kullanımını 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 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 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.

#### Spinal/epidural anestezi veya ponksiyon

Nöroaksiyel anestezi (spinal/epidural anestezi) veya spinal/epidural ponksiyon uygulandığında, tromboembolik komplikasyonların engellenmesi için antitrombotik ajanlar ile tedavi edilmiş hastalar uzun süreli veya kalıcı paraliziyeye neden olabilecek epidural ya da spinal hematoma gelişme riski altındadır. Bu olaylara ilişkin risk, epidural kateterlerin post operatif kullanımı veya hemostazı etkileyen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı ile artabilir. İlk ELIQUIS dozundan en az 5 saat önce, epidural kateterler çıkartılmalıdır. Travmatik veya tekrarlanan epidural ya da spinal ponksiyon ile de risk artabilir. Hastalar nörolojik bozukluk belirti ve semptomları açısından (ör. bacaklarda uyuşukluk veya zayıflık, bağırsak veya mesane disfonksiyonu) sıklıkla izlenmelidir. Eğer nörolojik bozukluk görülürse, acilen tanı koyulması ve tedaviye başlanması gerekir. Nöroaksiyel girişim öncesi hekim, antikoagüle edilmiş hastalarda veya tromboprolaksi için antikoagüle edilecek hastalarda olası yararlar ile riskleri değerlendirmelidir.

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

#### 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 güvenliliği 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 güvenliliği gösterilmemiştir.

#### 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 elektif kalça veya diz replasmanı operasyonunda VTE önlenmesi, 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 klerensi <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 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 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 >2xNÜS) veya total bilirubin  $\geq 1,5xNÜS$  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 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

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

- Elektif kalça veya diz replasmanı operasyonunda VTE'nin önlenmesi, 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.

#### Kalça kırığı operasyonu

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

### Laboratuvar parametreleri

Beklendiği gibi pıhtılaşma testleri [ör. 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).

### Yardımcı maddeler hakkında bilgi

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

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

### CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü bir inhibitörü olan ketokonazol (günde bir kez 400 mg) ile 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-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. (bkz. bölüm 4.4).

Hem CYP3A4, hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olarak kabul edilmeyen aktif maddelerin (ör. diltiazem, naproksen, klaritromisin, amiodaron, verapamil, kinidin) ELIQUIS plazma konsantrasyonlarını daha az yükseltmeleri beklenir. Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olmayan ajanlar ile birlikte uygulandığında ELIQUIS için doz ayarlaması gerekli değildir. Örneğin, orta derece CYP2A4 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. P-gp'nin inhibitörü ve CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan klaritromisin (500 mg, günde iki kez), ortalama ELIQUIS 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 rifampin 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 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 ELIQUIS 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 ELIQUIS önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

### Antikoagülanlar, trombosit agregasyon inhibitörleri ve non-steroidal anti-inflamatuvar 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. Naproksen'in, 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, asetil salisilik 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, sülfpirazon 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 klerensini 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.

Naproxen: Tek doz ELIQUIS (10 mg) ile yaygın olarak kullanılan bir NSAİİ olan naproxenin (500 mg) tek doz olarak birlikte kullanımının naproxen EAA veya  $C_{maks}$  değerleri üzerinde bir etkisi yoktur.

Atenolol: ELIQUIS (10 mg) ile yaygın kullanılan bir beta-bloker 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; EAA yaklaşık 30) bulunmuştur. Yenidoğanlarda ve infantlarda risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulması ya da ELIQUIS tedavisinin durdurulması/tedavidan 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, 21.000'den fazla hastayı içeren 7 Faz III çalışmasında araştırılmıştır: VTE önlenmesi çalışmalarında 5.000'den fazla hasta, NVAF çalışmalarında 11.000'den fazla hasta ve VTE tedavisi çalışmalarında 4.000'den fazla hasta; ortalama total maruziyet sırasıyla 20 gün, 1.7 yıl ve 221 gündür.(bkz. bölüm 5.1)

Yaygın olarak görülen yan etkiler hemoraji, kontüzyon, epistaksis ve hematoma olmuştur. Yan etki profili aşağıda endikasyon bazında verilmiştir.

VTE önlenmesi çalışmalarında toplamda, günde iki kez ELIQUIS 2,5 mg ile tedavi edilen hastaların %11'inde advers reaksiyon görülmüştür. ELIQUIS ile görülen kanama ile bağlantılı yan etkilerin genel insidansı ELIQUIS ile enoksaparinin karşılaştırıldığı çalışmalarda %10 olmuştur.

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.

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).

Tablo 2

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Operasyon-sonrası ortopedik hastalarda tedavi ile ortaya çıkan advers reaksiyonlar</b>	<b>NVAF olan hastalarda advers reaksiyonlar</b>	<b>DVT ve PE tedavisi, ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)</b>
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i>			
Anemi	Yaygın	-	-
Trombositopeni	Yaygın Olmayan	-	-
<i>Bağışıklık sistemi hastalıkları</i>			
Aşırı duyarlılık, alerjik ödem ve anafilaksi	Seyrek	Yaygın Olmayan	-
Kaşınıtı	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan	Yaygın

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Operasyon-sonrası ortopedik hastalarda tedavi ile ortaya çıkan advers reaksiyonlar</b>	<b>NVAF olan hastalarda advers reaksiyonlar</b>	<b>DVT ve PE tedavisi, ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)</b>
			Olmayan*
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>			
Beyin hemorajisi	-	Yaygın Olmayan	Seyrek
<i>Göz hastalıkları</i>			
Oküler hemoraji (konjunktival hemoraji dahil)	Seyrek	Yaygın	Yaygın Olmayan
<i>Vasküler hastalıklar</i>			
Hemoraji, hematom	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Hipotansiyon (prosedürel hipotansiyon dahil)	Yaygın Olmayan	-	-
İntra-abdominal hemoraji	-	Yaygın Olmayan	-
<i>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</i>			
Epistaksis	Yaygın Olmayan	Yaygın	Yaygın
Hemoptizi	Seyrek	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Solunum yolu hemorajisi	-	Seyrek	Seyrek
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>			
Bulantı	Yaygın	-	-
Gastrointestinal hemoraji	Yaygın Olmayan	Yaygın	Yaygın
Hemoroidal hemoraji, ağız hemorajisi	-	Yaygın Olmayan	-
Hematokezya	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Rektal hemoraji, dişeti kanaması (jinjival kanama)	Seyrek	Yaygın	Yaygın
Retroperitoneal hemoraji	-	Seyrek	-
<i>Hepato-biliyer hastalıklar</i>			
Transaminazlarda artış, aspartat aminotransferazda artış, gammaglutamiltransferazda artış, anormal karaciğer fonksiyon testleri, kan alkalın fosfatazında artış, kan bilirubin düzeyinde artış	Yaygın Olmayan	-	-
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>			
Deri döküntüsü	-	Yaygın Olmayan	-
<i>Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları</i>			
Kas hemorajisi	Seyrek	-	-
<i>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</i>			
Hematüri	Yaygın Olmayan	Yaygın	Yaygın
<i>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</i>			
Anormal vajinal hemoraji, ürogenital hemoraji	-	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>			
Uygulama bölgesinde kanama	-	Yaygın Olmayan	-
<i>Araştırmalar</i>			
Gizli kan pozitif	-	Yaygın Olmayan	Yaygın

Sistem Organ Sınıfı	Operasyon-sonrası ortopedik hastalarda tedavi ile ortaya çıkan advers reaksiyonlar	NVAF olan hastalarda advers reaksiyonlar	DVT ve PE tedavisi, ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)
			Olmayan
<i>Cerrahi ve tıbbi prosedürler</i>			
Kontüzyon	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Prosedür sonrası hemoraji (prosedür sonrası hematoma, yara kanaması, damar giriş bölgesi hematoma ve kateter bölgesi hematoma dahil), yara sızıntısı, kesi bölgesi kanaması (kesi bölgesi hematoma dahil), operatif kanama	Yaygın Olmayan	-	-
Travmatik hemoraji, prosedür sonrası hemoraji, kesi bölgesi kanaması	-	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan

\*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 Hemorajik Risk ve bölüm 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**

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

Kontrollü klinik çalışmalarda, 3 ila 7 gün arasında 50 mg'a kadar olan dozlarda (7 gün süresince 25 mg bid ve 3 gün süresince 50 mg 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<sub>maks</sub> 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 ulaşmıştır. 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 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 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 trombüs gelişimini engeller. Hayvan modellerinde ELIQUIS'in kullanıldığı klinik öncesi çalışmalarda, hemostazı temsil eden dozlarda arteriyel 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 parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi pıhtılaşma testlerinin süresini uzatır. Beklenen terapötik dozlarda, bu pıhtılaşma testlerinde görülen 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 görülen doz ve konsantrasyon ile ilişkili değişimler, pıhtılaşma testlerine kıyasla anti-FXa aktivitesi ile daha belirgin ve daha az değişkendir.

Aşağıdaki tablo her endikasyon için beklenen kararlı durum maruziyetini ve anti-FXa aktivitesini göstermektedir. Kalça veya diz replasman operasyonunu takiben VTE'nin önlenmesi için ELIQUIS alan hastalarda sonuçlar tepe/çukur seviyelerinde 1,6 kattan daha az bir dalgalanma olduğunu 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 3 Beklenen ELIQUIS kararlı durum maruziyeti ve anti-FXa aktivitesi				
	ELIQUIS C <sub>maks</sub> (ng/mL)	ELIQUIS C <sub>min</sub> (ng/mL)	ELIQUIS anti-FXa aktivitesi Maks (IU/mL)	ELIQUIS anti-FXa aktivitesi Min (IU/mL)
Medyan [5., 95. persentil ]				
VTE'nin önlenmesi: Elektif kalça veya diz replasmanı operasyonu				
2,5 mg günde iki kez	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
İnme veya sistemik embolizmin önlenmesi: NVAf				
2,5 mg günde iki kez*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg günde iki kez	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)				
2,5 mg günde iki kez	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg günde iki kez	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg günde iki kez	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.

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

### Klinik etkililik ve güvenlilik

#### VTE önlenmesi: elektif kalça veya diz replasmanı operasyonu

Apiksaban klinik programı, elektif kalça veya diz replasmanı geçiren yetişkin hastaları içeren geniş bir popülasyonda VTE'nin engellenmesinde apiksabanın etkililik ve güvenliliğini belirlemek amacıyla tasarlanmıştır. Toplam 8.464 hasta, günde iki kez oral 2,5 mg apiksaban (4.236 hasta) veya günde bir kez 40 mg enoksaparin (4.228 hasta) alacak şekilde, iki pivotal, çift-kör ve çok uluslu çalışmada randomize edilmiştir. Bu toplam sayıya, 75 yaş veya üzeri 1.262 hasta (apiksaban grubunda 618 hasta), düşük vücut ağırlığı olan 1.004 hasta (apiksaban grubunda 499 hasta) ( $\leq 60$  kg), BMI  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> olan 1495 hasta (apiksaban grubunda 743 hasta) ve orta derece böbrek yetmezliği olan 415 hasta (apiksaban grubunda 203 hasta) dahildir.

ADVANCE-3 çalışmasına elektif kalça replasmanı geçiren 5.407 hasta ve ADVANCE-2 çalışmasına elektif diz replasmanı geçiren 3.057 hasta alınmıştır. Gönüllüler, günde iki kez oral yolla verilen apiksaban 2,5 mg (po bid) veya günde bir kez subkütan uygulanan 40 mg enoksaparin (sc od) almışlardır. İlk apiksaban dozu operasyondan 12 ila 24 saat sonra verilirken enoksaparin operasyondan 9 ila 15 saat önce başlanmıştır. Hem apiksaban hem de enoksaparin ADVANCE-3 çalışmasında 32-38 gün ve ADVANCE-2 çalışmasında 10-14 gün süreyle verilmiştir.

ADVANCE-2 ve ADVANCE-3 çalışmalarında (8.464 hasta) çalışılan popülasyondaki hastaların medikal hikayelerine dayanarak, hastaların %46'sı hipertansiyon, %10'u hiperlipidemi, %9'u diyabet ve %8'i koroner arter hastasıydı.

VTE/tüm nedenlere bağlı ölümlerin bir bileşimi olan primer sonlanım noktasında ve proksimal DVT, fatal olmayan PE ve VTE-ilişkili ölümün bir bileşimi olan Majör VTE sonlanım noktasında apiksaban enoksaparine kıyasla hem elektif kalça hem de diz replasmanı geçiren hastalarda istatistiksel olarak daha üstün azalma sağlamıştır (bkz. tablo 4).

Tablo 4: Pivotal faz III çalışmalarda etkinlik sonuçları.

Çalışma	ADVANCE-3 (kalça)			ADVANCE-2 (diz)		
	Apiksaban 2,5 mg po bid Tedavi süresi 35 ± 3 gün	Enoksaparin 40 mg sc od 35 ± 3 gün	p- değeri	Apiksaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 gün	Enoksaparin 40 mg sc od 12 ± 2 gün	p- değeri
<b>Toplam VTE/tüm nedenlere bağlı ölüm</b>						
Olay/gönüllü sayısı	27/1949 %1,39	74/1917 %3,86	<0,000 1	147/976 %15,06	243/997 %24,37	<0,00 01
Olay Hızı						
Bağlı Risk %95 GA	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
<b>Majör VTE</b>						
Olay/gönüllü sayısı	10/2199 %0,45	25/2195 %1,14	0,0107	13/1195 %1,09	26/1199 %2,17	0,037 3
Olay Hızı						
Bağlı Risk %95 GA	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

Majör kanama, majör ve klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama kompoziti (CRNM), ve tüm kanamaları içeren güvenlik sonlanım noktalarında 40 mg enoksaparin ile tedavi edilen hastalara kıyasla ELIQUIS 2,5 mg ile tedavi edilenlerde benzer oranlar görülmüştür (tablo 5). Tüm kanama kriterleri operasyon bölgesi kanamasını içermiştir.

Tablo 5: Pivotal faz III çalışmalarında kanama sonuçları\*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2,5 mg po bid 35 ± 3 gün	Enoksaparin 40 mg sc od 35 ± 3 gün	Apiksaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 gün	Enoksaparin 40 mg sc od 12 ± 2 gün
Tedavi edilenlerin tamamı	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
<b>Tedavi Süreci<sup>1</sup></b>				
Majör	22 (%0,8)	18 (%0,7)	9 (%0,6)	14 (%0,9)
Fatal	0	0	0	0
Majör + CRNM	129 (%4,8)	134 (%5,0)	53 (%3,5)	72 (%4,8)
Tümü	313 (%11,7)	334 (%12,6)	104 (%6,9)	126 (%8,4)
<b>Operasyon sonrası tedavi süreci<sup>2</sup></b>				
Majör	9 (%0,3)	11 (%0,4)	4 (%0,3)	9 (%0,6)
Fatal	0	0	0	0
Majör + CRNM	96 (%3,6)	115 (%4,3)	41 (%2,7)	56 (%3,7)
Tümü	261 (%9,8)	293 (%11,0)	89 (%5,9)	103 (%6,8)

\* tüm kanama kriterleri ameliyat bölgesi kanamasını içermektedir

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

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

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



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

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

#### Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi

Klinik programda (ARISTOTLE: ELIQUIS'e karşı varfarin, AVERROES: ELIQUIS'e karşı ASA), 11.927 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 geçici iskemik atak (GİA)
- yaşın  $\geq 75$  olması
- hipertansiyon
- diabetes mellitus
- semptomatik kalp yetmezliği (NYHA Sınıf  $\geq$ II)

#### ARISTOTLE ÇALIŞMASI

ARISTOTLE çalışmasında toplam 18.201 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 GİA vardır.

Çalışmada ELIQUIS, inmenin (hemorajik veya iskemik) ve sistemik embolizmin önlenmesi şeklindeki birincil sonlanım noktalarında varfarine kıyasla istatistiksel anlamlı üstünlük elde etmiştir (bkz. tablo 6).

Tablo 6: ARISTOTLE çalışmasında Atriyal Fibrilasyon olan Hastalarda Etkinlik Sonuçları

	<b>ELIQUIS N=9,120 n (%/yıl)</b>	<b>Varfarin N=9,081 n (%/yıl)</b>	<b>Tehlike Oranı (%95 GA)</b>	<b>P-Değeri</b>
İnme veya sistemik embolizm	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 7). INR'nin terapötik aralıkta daha iyi tutulduğu durumlarda, ELIQUIS'in varfarine göre tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili faydasında göreceli azalma görülür.

Tablo 7: ARISTOTLE çalışmasında Atriyal Fibrilasyon olan Hastalarda Sekonder sonlanım noktaları

	<b>ELIQUIS</b> N=9,088 n (%/yıl)	<b>Varfarin</b> N=9,052 n (%/yıl)	<b>Tehlike Oranı</b> (%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†	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†	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 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 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 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 GİA 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 5.598 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 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<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 ulaşılmasında 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 8).

Tablo 8: AVERROES çalışmasında Atriyal Fibrilasyon olan Hastalarda Önemli Etkinlik Sonuçları

	<b>ELIQUIS</b> N=2,807 n (%/yıl)	<b>ASA</b> N=2,791 n (%/yıl)	<b>Tehlike Oranı</b> (%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 9).

Tablo 9: AVERROES çalışmasında Atriyal Fibrilasyon olan Hastalarda Kanama Olayları

	<b>ELIQUIS</b> N=2,798 n (%/yıl)	<b>ASA</b> N=2,780 n (%/yıl)	<b>Tehlike Oranı</b> (%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 güvenlik 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 $\geq$ 2 olana kadar) ve 6 ay boyunca oral varfarin (hedef INR aralığı 2,0-3,0) 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 2,0-3,0) ortalama zaman yüzdesi 60,9'dur. 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'dur (%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 10).

Tablo 10: AMPLIFY Çalışmasının Etkililik Sonuçları

	ELIQUIS 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 (0,60, 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 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 11).

Tablo 11: AMPLIFY Çalışmasındaki Kanama Sonuçları

	ELIQUIS 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, 0,70)
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 düşüktür. 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 idir ve hastaların %91,7'sinde provoke edilmemiş VTE olayları mevcuttur.

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 12).

Tablo 12: AMPLIFY-EXT Çalışmasındaki Etkililik Sonuçları

	ELIQUIS		Plasebo	Rölatif risk	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	ELIQUIS 2,5 mg vs. plasebo	ELIQUIS 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, 0,40)*	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)	0,20 (0,11, 0,34)
Tekrarlayan VTE veya KV-ilişkili ölüm	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Ölümcül olmayan DVT***	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Ölümcül olmayan PE***	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
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 ELIQUIS'in etkililiği; yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (BMI), ve renal fonksiyonu içeren alt grupları içinde korunmuştur.

Primer güvenlik sonlanım noktası tedavi süresince majör kanamadır. Çalışmada her iki ELIQUIS dozu için majör kanama insidansı istatistiksel olarak plasebodan 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 13).

Tablo 13: AMPLIFY-EXT Çalışmasındaki Kanama Sonuçları

	ELIQUIS		Plasebo	Rölatif risk	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	ELIQUIS 2,5 mg vs. plasebo	ELIQUIS 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, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)

Minör	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Tümü	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (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

### Genel 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 %21 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 ( $V_{ss}$ ) yaklaşık 21 litredir.

#### Biyotransformasyon:

3-oksopiperidinil fonksiyonel grubunun O-demetilasyonu ve hidroksilasyonu 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 dolaşımda 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 klerensin 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 sübstrattır.

ELIQUIS'in toplam klerensi 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 orantısız 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 klerensi ile değerlendirildiği üzere, ELIQUIS maruziyetinde renal fonksiyonda azalma ile ilişkili bir artış görülmüştür. Hafif (kreatinin klerensi 51 – 80 mL/dk), orta (kreatinin klerensi 30 – 50 mL/dk) ve ağır (kreatinin klerensi 15 – 29 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda, ELIQUIS plazma konsantrasyonları (EAA) normal kreatinin klerensi 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'ını %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 çalışmalar 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 çalışmalar 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 farmakodinamik 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, fertilité ve embriyo-fetal 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 ELIQUIS'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.

## **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 Sarı şu bileşenleri içermektedir:  
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)  
Hipromelloz (E464)  
Titanyum dioksit (E171)  
Triasetin (E1518)  
Sarı demir oksit (E172iii)

### **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**

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



## **6.6. 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  
Faks.: 0 212 310 70 58

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2015/819

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

İlk ruhsat tarihi: 20/10/2015  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

19.07.2018