

# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APELTO 2,5 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

### Etkin madde:

Her bir tablet 2,5 mg apiksaban içerir.

### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)	45 mg
Kroskarmelloz sodyum	5 mg
Sodyum dodesil sülfat	0,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet  
Somon renkli, yuvarlak.

## 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 APELTO 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 APELTO dozu günde iki kez oral yolla alınan 5 mg'dır.

### Doz 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 APELTO 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)

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

DVT ile PE'nin tekrarının önlenmesinde, günde iki kez 5 mg APELTO ya da başka bir antikoagülan ile yapılan 6 aylık DVT ve PE tedavisi sonrasında, günde iki kez 2,5 mg APELTO başlanmalıdır. Tedavinin idamesi için günde iki kez 2,5 mg APELTO aşağıdaki tabloda belirtildiği üzere kullanılmalıdır.

Tablo 1: VTE tedavisi için doz önerisi

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

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

### Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

APELTO yemeklerle birlikte veya tek başına, su ile alınmalıdır.

Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalar için APELTO 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, APELTO tabletler ezilip 60 mL su veya D5W içinde süspansiyon haline getirildikten hemen sonra nazogastrik bir tüp aracılığı ile verilebilir (bkz. bölüm 5.2). Ezilmiş APELTO 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 APELTO dikkatli kullanılmalıdır;
- Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi için hastalar APELTO'nun 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 APELTO tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

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

APELTO'nun 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 APELTO 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)  $>2 \times$  NÜS veya total bilirubin  $\geq 1,5 \times$  NÜS olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle APELTO bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). APELTO başlanmadan önce, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

APELTO'nun güvenlik ve etkililiği 18 yaş altı çocuklarda ve adolesanlarda belirlenmemiştir. Tromboembolizmin önlenmesi ile ilgili mevcut veriler Bölüm 5.1'de açıklanmaktadır, ancak pozoloji üzerine bir öneri yapılamaz.

#### **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. bölüm 4.2 doz azaltılması).

#### **Katater ablasyonu geçirecek hastalar**

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

#### **Kardiyoversiyon uygulanacak hastalar**

Kardiyoversiyon gereken NVAF hastalarında apiksaban başlanabilir veya devam edilebilir.

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



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

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

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

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

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

### **Vücut ağırlığı**

VTE 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. bölüm 4.2 başındaki dozun azaltılması).

### **Cinsiyet**

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

### **Diğer ilaçlardan APELTO'ya geçiş**

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

### **K vitamini antagonisti (VKA) tedavisinden APELTO'ya geçiş**

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

### **APELTO'dan VKA tedavisine geçiş**

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

### **Atlanan doz**

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

## **4.3. Kontrendikasyonlar**



- Etkin bileşen veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Klinik olarak anlamlı aktif kanama.
- Koagülopati ve klinik olarak önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı. (bkz. bölüm 5.2).
- Mevcut veya yakın dönemde oluşmuş gastrointestinal ülser, yüksek kanama riski olan malign neoplazm, yakın dönemde gelişen beyin yaralanması veya spinal yaralanma, yakın dönemde geçirilmiş beyin, spinal veya oftalmik cerrahi, yakın dönemde geçirilmiş intrakraniyal hemoraji, bilinen veya şüphelenilen özofajiyal varis, arteriyovenöz malformasyon, vasküler anevrizma veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler gibi lezyon veya belirgin majör kanama riski olan durumlar.
- Fraksiyone olmamış heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin, vb.), heparin türevleri (fondaparinux, vb.), oral antikoagülanlar (varfarin, rivaroksaban, dabigatran, vb.) gibi diğer herhangi bir antikoagülan ile birlikte kullanım (Bu tedavilerden APELTO'ya veya APELTO'dan 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, APELTO kullanan hastalar da kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. Aktif kanama riski barındıran rahatsızlıkları olan hastalarda APELTO'nun dikkatle kullanılması tavsiye edilir. Şiddetli kanama görülürse APELTO kullanımı durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.8 ve 4.9).

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

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

##### Hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünler ile etkileşim

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

APELTO'nun antitrombosit ajanlarla eş zamanlı kullanımı kanama riskini artırır (bkz. bölüm 4.5).

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

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

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

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



AKS'si olan ve / veya PKG uygulanan, bir P2Y12 inhibitörü (ASA ile birlikte veya hariç) ve bir oral antikoagulan ile (apiksaban veya VKA) tedavi süreci planlanmış atriyal fibrilasyon hastaları 6 ay boyunca bir klinik çalışmaya dahil edilmiştir. ASA'nın birlikte kullanılması, ISTH (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği) majör veya CRNM (klinik olarak anlamlı non-majör) kanama riskini apiksaban ile tedavi edilen hastalarda yıllık %16.4'den %33.1'e yükseltmiştir (bkz bölüm 5.1).

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

#### Akut iskemik inme tedavisinde trombolitik ajanların kullanımı

APELTO 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 APELTO'nun güvenilirlik ve etkililiği çalışılmamıştır. Bu nedenle bu grup için APELTO kullanımı tavsiye edilmez.

#### Antifosfolipid sendromu

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

#### Cerrahi ve invaziv prosedürler

APELTO, 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.

APELTO, 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 APELTO'ya tekrar başlanmalıdır (kardiyoversiyon için bkz. Bölüm 4.2).

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

#### Geçici olarak sonlandırma

Aktif kanama, elektif cerrahi veya invaziv prosedürler için APELTO dahil antikoagulanların sonlandırılması, hastalarda yüksek tromboz riski oluşturur. Tedaviye ara verilmesinden kaçınılmalıdır ve herhangi bir nedenle APELTO 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 paralizye neden olabilecek epidural ya da spinal hematoma gelişme riski altındadır. Bu olaylara ilişkin risk, epidural kateterlerin post operatif kullanımı veya hem



etkileyen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı ile artabilir. İlk APELTO 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 tromboprofilaksi için antikoagüle edilecek hastalarda olası yararlar ile riskleri değerlendirmelidir.

İntratekal veya epidural kateterlerle APELTO uygulaması deneyimi bulunmamaktadır. Böyle bir ihtiyaç durumunda ve APELTO'nun genel farmakokinetik özelliklerine dayanarak; APELTO'nun 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 APELTO dozu, kateter çıkarıldıktan en az 5 saat sonra verilmelidir. Diğer antikoagülan ilaçlarla olduğu gibi; nöroaksiyal blok ile deneyim sınırlıdır ve nöroaksiyal blok olduğunda APELTO 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 APELTO'nun güvenliliği ve etkililiği bilinmediğinden fraksiyone olmamış heparine alternatif olarak APELTO önerilmemektedir.

#### Aktif kanserli hastalar

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

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 15-29 mL/dk) olan hastalardaki sınırlı klinik veriler, bu hasta popülasyonunda APELTO'nun 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 APELTO 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 APELTO 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, APELTO 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, APELTO 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 APELTO



kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

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

APELTO, 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  $>2 \times$  NÜS) veya total bilirubin  $\geq 1,5 \times$  NÜS olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle APELTO bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). APELTO başlanmadan önce, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

#### Sitokrom P4503A4 (CYP3A4) ve P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile etkileşim

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 APELTO kullanımı önerilmemektedir. Bu tıbbi ürünler APELTO 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

APELTO'nun, hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri (ör. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eş zamanlı kullanımı APELTO maruziyetinde yaklaşık %50 oranında azalmaya neden olabilir. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada; APELTO'nun tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında, hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri ile APELTO'nun 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 APELTO dikkatli kullanılmalıdır;
- DVT tedavisi ve PE tedavisi için etkililik değişebileceğinden APELTO kullanılmamalıdır.

#### Kalça kırığı operasyonu

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

#### Laboratuvar parametreleri

Beklendiği gibi pıhtılaşma testleri [ör. protrombin zamanı (PT), INR ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)] APELTO'nun 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

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

APELTO her dozunda 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

### **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 APELTO'nun birlikte kullanımı, ortalama APELTO Eğri Altında Kalan Alan (EAA)'ında 2 kat artış ve ortalama APELTO C<sub>maks</sub> 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 APELTO 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) APELTO plazma konsantrasyonlarını daha az yükseltmeleri beklenir. Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olmayan ajanlar ile birlikte uygulandığında APELTO için doz ayarlaması gerekli değildir. Örneğin, orta derece CYP2A4 ve zayıf P-gp inhibitörü olarak görülmekte olan diltiazem (günde bir kez 360 mg), ortalama APELTO EAA değerinde 1,4 kat ve ortalama C<sub>maks</sub> değerinde 1,3 kat artışa neden olmuştur. P-gp'nin inhibitörü olup CYP3A4'ü inhibe etmeyen naproksen (500 mg, tek doz), ortalama APELTO EAA ve C<sub>maks</sub> 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 APELTO EAA ve C<sub>maks</sub> 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 APELTO'nun birlikte kullanımı, ortalama APELTO EAA ve C<sub>maks</sub> değerlerinde sırasıyla %54 ve %42 oranında azalmaya neden olmuştur. APELTO'nun diğer kuvvetli CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri (ör. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eş zamanlı kullanımı da APELTO plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Bu ajanlarla eş zamanlı tedavi süresince APELTO 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 APELTO 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 APELTO önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

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

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

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

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

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



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

Bu bulgulara rağmen, antitrombosit ajanlar APELTO ile birlikte verildiğinde daha belirgin farmakodinamik cevap veren kişiler olabilir. SSRI/SNRI'lar, NSAİİ'ler, ASA'lar ve/veya P2Y<sub>12</sub> inhibitörleri ile eş zamanlı tedavide APELTO dikkatli kullanılmalıdır, çünkü bu tıbbi ürünler tipik olarak kanama riskini artırır (bkz. bölüm 4.4).

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

#### Diğer eş zamanlı tedaviler

APELTO, atenolol veya famotidin ile birlikte kullanıldığında klinik önem taşıyan farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşimler görülmemiştir. 10 mg APELTO'nun 100 mg atenolol ile birlikte kullanımının APELTO farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. İki ilacın birlikte uygulanmasını takiben, ortalama APELTO EAA ve C<sub>maks</sub> değerleri tek başına uygulamaya kıyasla sırasıyla %15 ve %18 azalmıştır. 10 mg APELTO 40 mg famotidin ile kullanımının APELTO EAA veya C<sub>maks</sub> değerleri üzerinde bir etkisi yoktur.

#### APELTO'nun diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

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

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

Digoksin: APELTO (günde bir kez 20 mg) ile bir P-gp substratı olan digoksinin (günde bir kez 0,25 mg) birlikte kullanımı digoksin EAA veya C<sub>maks</sub> değerlerini etkilememiştir. Yani APELTO P-gp aracılı substrat taşınmasını etkilememektedir.

Naproksen: Tek doz APELTO (10 mg) ile yaygın olarak kullanılan bir NSAİİ olan naproksenin (500 mg) tek doz olarak birlikte kullanımının naproksen EAA veya C<sub>maks</sub> değerleri üzerinde bir etkisi yoktur.

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

#### Aktif kömür

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

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



### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların, apiksaban tedavisi süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilir.

### **Gebelik dönemi**

Önlem olarak APELTO'nun gebelik sırasında kullanımından kaçınılması tercih edilir. APELTO'nun gebelikte kullanımına ilişkin veri yoktur.

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

### **Laktasyon dönemi**

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

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

Apiksaban uygulanan hayvanlarda yapılan çalışmalar fertilite üzerinde bir etki göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

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

APELTO'nun araç veya makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur veya önemsiz düzeydedir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### Güvenlilik profilinin özeti

APELTO'nun 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 APELTO 2,5 mg ile tedavi edilen hastaların %11'inde advers reaksiyon görülmüştür. APELTO ile görülen kanama ile bağlantılı yan etkilerin genel insidansı APELTO ile enoksaparinin karşılaştırıldığı çalışmalarda %10 olmuştur.

NVAF çalışmalarında, APELTO ile görülen kanamayla ilişkili advers reaksiyonların genel insidansı



APELTO'ya karşı varfarin çalışmasında %24,3 ve APELTO'ya karşı asetil salisilik asit çalışmasında %9,6 olmuştur. APELTO'ya karşı varfarin çalışmasında, APELTO ile ISTH majör gastrointestinal kanamaların (üst GİS, alt GİS ve rektal kanama dahil) insidansı yılda %0,76 olmuştur. APELTO ile ISTH majör intraoküler kanama insidansı yılda %0,18 olmuştur.

VTE tedavisi çalışmalarında, APELTO ile görülen kanama ile bağlantılı yan etkilerin genel insidansı, APELTO'ya karşı enoksaparin/varfarin çalışmasında %15,6 ve APELTO'ya 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:Yan etki tablosu

Sistem organ sınıfı	Elektif kalça veya diz replasmanı operasyonu geçirmiş yetişkin hastalarda VTE'nin önlenmesi	Bir veya daha fazla risk faktörü bulunan NVAF'lı yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi	DVT ve PE tedavisi, ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>			
Anemi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Trombositopeni	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>			
Aşırı duyarlılık, alerjik ödem ve anafilaksi	Seyrek	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Kaşıntı	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan*
Anjiyoödem	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>			
Beyin hemorajisi <sup>†</sup>	Bilinmiyor	Yaygın Olmayan	Seyrek
<b>Göz hastalıkları</b>			
Gözde kanama (konjunktival hemoraji dahil)	Seyrek	Yaygın	Yaygın Olmayan
<b>Vasküler hastalıklar</b>			
Hemoraji, hematoma	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Hipotansiyon (prosedürel hipotansiyon dahil)	Yaygın Olmayan	Yaygın	Yaygın Olmayan
İntra-abdominal hemoraji	Bilinmiyor	Yaygın Olmayan	Bilinmiyor
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>			
Epistaksis	Yaygın Olmayan	Yaygın	Yaygın
Hemoptizi	Seyrek	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Solunum yolu hemorajisi	Bilinmiyor	Seyrek	Seyrek
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>			



Bulantı	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Gastrointestinal hemoraji	Yaygın Olmayan	Yaygın	Yaygın
Hemoroidal hemoraji	Bilinmiyor	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Ağız hemorajisi	Bilinmiyor	Yaygın Olmayan	Yaygın
Hematokezya	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Rektal hemoraji, dışeti kanaması (jinjival kanama)	Seyrek	Yaygın	Yaygın
Retroperitoneal hemoraji	Bilinmiyor	Seyrek	Bilinmiyor
<b>Hepato-biliyer hastalıklar</b>			
Anormal karaciğer fonksiyon testleri, aspartat aminotransferazda artış, kan alkalın fosfatazında artış, kan bilirubin düzeyinde artış	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Gamma-glutamilttransferazda artış	Yaygın Olmayan	Yaygın	Yaygın
Alanin aminotransferazda artış	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan	Yaygın
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>			
<b>Sistem organ sınıfı</b>	<b>Elektif kalça veya diz replasmanı operasyonu geçirmiş yetişkin hastalarda VTE'nin önlenmesi</b>	<b>Bir veya daha fazla risk faktörü bulunan NVAf'lı yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi</b>	<b>DVT ve PE tedavisi, ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)</b>
Deri döküntüsü	Bilinmiyor	Yaygın Olmayan	Yaygın
Alopesi	Seyrek	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Eritem multiforme	Bilinmiyor	Çok seyrek	Bilinmiyor
Kutanöz vaskülit	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>			
Kas hemorajisi	Seyrek	Seyrek	Yaygın Olmayan
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>			
Hematüri	Yaygın Olmayan	Yaygın	Yaygın
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>			
Anormal vajinal hemoraji, ürogenital hemoraji	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan	Yaygın
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>			
Uygulama bölgesinde kanama	Bilinmiyor	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
<b>Araştırmalar</b>			
Gizli kan pozitif	Bilinmiyor	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
<b>Yaralanma ve zehirlenme Cerrahi ve tıbbi prosedürler</b>			
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	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan
Travmatik hemoraji	Bilinmiyor	Yaygın Olmayan	Yaygın Olmayan



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

† “Beyin kanaması” terimi tüm intrakraniyal ve intraspinal hemorajileri (yani hemorajik inme veya putamen, serebral, intraventriküler veya subdural hemorajiler) kapsar.

Diğer antikoagülanlar ile olduğu gibi, APELTO 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).

#### 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**

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

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

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

Hayatı tehdit edici veya kontrol altına alınamayan kanamadan dolayı, antikoagülasyonu tersine çevirme gerekliliği olduğu durumlar için faktör Xa inhibitörlerinin etkisini tersine çeviren bir ajan mevcuttur (bkz. bölüm 4.4). Ayrıca protrombin kompleks konsantratları (PCC) veya rekombinant faktör VIIa uygulanması da düşünülebilir. Sağlıklı gönüllülerde 4-faktörlü bir PCC'nin 30 dakikalık infüzyonunun sonunda, trombin üretim tayinindeki değişikliklerle gösterilen APELTO'nun farmakodinamik etkilerinin tersine döndüğü görülmüştür ve infüzyonun başlamasından sonra 4 saat içinde başlangıç değerlerine ulaşılmıştır. Ancak APELTO alan kişilerde 4-faktörlü PCC ürünleri kullanımının kanamayı geri çevirebileceğine dair klinik deneyim bulunmamaktadır. Henüz APELTO 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 APELTO 5 mg uygulandığında hemodiyaliz APELTO'nun EAA'nı %14 oranında düşürmüştür. Bu nedenle, hemodiyalizin APELTO 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

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

### Farmakodinamik etkiler

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

APELTO, 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-Faktör Xa aktivitesi APELTO plazma konsantrasyonları ile yakın doğrusal ilişki göstererek, APELTO pik plazma konsantrasyonlarında maksimum değerlere ulaşır. APELTO konsantrasyonu ve anti-Faktör Xa aktivitesi arasındaki ilişki geniş bir APELTO doz aralığında doğrusaldır.

Aşağıdaki tablo her endikasyon için beklenen kararlı durum maruziyetini ve anti-FXa aktivitesini göstermektedir. Kalça veya diz replasman operasyonunu takiben VTE'nin önlenmesi için APELTO alan hastalarda sonuçlar tepe/çukur seviyelerinde 1,6 kattan daha az bir dalgalanma olduğunu göstermektedir. İnme veya sistemik embolizmin önlenmesi için APELTO 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 APELTO alan hastalarda sonuçlar tepe/çukur seviyelerinde 2,2 kattan daha az bir dalgalanma göstermiştir.

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

	APELTO C <sub>maks</sub> (ng/mL)	APELTO C <sub>min</sub> (ng/mL)	APELTO anti-Faktör Xa aktivitesi Maks (IU/mL)	APELTO anti-Faktör Xa aktivitesi Min (IU/mL)
	Medyan [5., 95. persentil ]			
VTE'nin önlenmesi: Elektif kalça veya diz replasmanı operasyonu				
Günde iki kez 2,5 mg	77 [41-146]	51 [23-109]	1,3 [0,67-2,4]	0,84 [0,37-1,8]
İnme veya sistemik embolizmin önlenmesi: NVAF				
Günde iki kez 2,5 mg*	123 [69-221]	79 [34-162]	1,8 [1-3,3]	1,2 [0,51-2,4]
Günde iki kez 5 mg	171 [91-321]	103 [41-230]	2,6 [1,4-4,8]	1,5 [0,61-3,4]



DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi (VTE tedavisi)				
Günde iki kez 2,5 mg	67 [30-153]	32 [11-90]	1,0 [0,46-2,5]	0,49 [0,17-1,4]
Günde iki kez 5 mg	132 [59-302]	63 [22-177]	2,1 [0,91-5,2]	1,0 [0,33-2,9]
günde iki kez 10 mg	251 [111-572]	120 [41-335]	4,2 [1,8-10,8]	1,9 [0,64-5,8]

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

APELTO ile tedavi maruziyetin rutin izlenmesini gerektirmese de; APELTO 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 güvenlik

#### 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 güvenliğini 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)		
Çalışma tedavisi	Apiksaban	Enoksaparin	p-değeri	Apiksaban	Enoksaparin	p-değeri
Doz	2,5 mg po	40 mg sc od		2,5 mg po	40 mg sc od	
Tedavi süresi	bid	35 ± 3 gün		bid	12 ± 2 gün	
	35 ± 3 gün			12 ± 2 gün		
Toplam VTE/tüm nedenlere bağlı ölüm						
Olay/gönüllü sayısı	27/1949	74/1917	<0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Olay Hızı	%1,39	%3,86		%15,06	%24,37	
Bağlı Risk %95 GA	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Majör VTE						





Olay/gönüllü sayısı	10/2199	25/2195		13/1195	26/1199	
Olay Hızı	%0,45	%1,14		%1,09	%2,17	
Bağıl Risk %95 GA	0,40 (0,15, 0,80)		0,0107	0,50 (0,26, 0,97)		0,0373

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 APELTO 2,5 mg ile tedavi edilenlerde benzer oranlar görülmüştür (tablo 5). Tüm kanama kriterleri operasyon bölgesi kanamasını içermiştir.

Tablo 5: Pivotal faz III çalışmalarda 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 = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
<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)	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)	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: APELTO'ya karşı varfarin, AVERROES: apiksabana karşı ASA), 11.927 hasta apiksabana 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 apiksabanın etkililiğini ve güvenliliğini göstermek üzere tasarlanmıştır:

- geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA)
- yaşı  $\geq 75$  olması
- hipertansiyon
- diabetes mellitus
- semptomatik kalp yetmezliği (NYHA Sınıf  $\geq$  II)

#### ARISTOTLE çalışması

ARISTOTLE çalışmasında toplam 18.201 hasta günde iki kez 5 mg APELTO (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 apiksaban, 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 etkililik sonuçları

	<b>APELTO</b> <b>N=9,120</b> <b>n (%/yıl)</b>	<b>Varfarin</b> <b>N=9,081</b> <b>n (%/yıl)</b>	<b>Tehlike Oranı</b> <b>(%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.

APELTO, 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 APELTO 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, APELTO'nun varfarine göre tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili faydasında göreceli azalma görülür.

Tablo 7: ARISTOTLE çalışmasında atriyal fibrilasyon olan hastalarda sekonder sonlanım noktaları

	<b>APELTO</b> <b>N=9,088</b> <b>n (%/yıl)</b>	<b>Varfarin</b> <b>N=9,052</b> <b>n (%/yıl)</b>	<b>Tehlike oranı</b> <b>(%95 GA)</b>	<b>P-değeri</b>
<b>Kanama Sonuçları</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)	0,0465
Miyokard enfarktüsü†	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66-1,17)	

\* ISTH kriterleriyle tanımlanan majör kanama.

† Klinik olarak anlamlı non-majör

ARISTOTLE çalışmasında, advers reaksiyonlar nedeniyle genel çalışmayı bırakma oranları APELTO 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 APELTO 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 çalışması

AVERROES çalışmasında, araştırmacılar tarafından VKA için uygun olmadığı düşünülen toplam 5.598 hasta günde iki kez apiksaban 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 güvenlik 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 APELTO için %1,5 ve ASA için %1,3 olmuştur.

Çalışmada APELTO, 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 Etkililik Sonuçları

	<b>APELTO</b> <b>N=2.807</b> <b>n (%/yıl)</b>	<b>ASA</b> <b>N=2.791 n</b> <b>(%/yıl)</b>	<b>Tehlike oranı</b> <b>(%95 GA)</b>	<b>P-değeri</b>
<b>İnme veya sistemik embolizm*</b>	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 <sup>*†</sup>	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53-0,83)	0,003
Miyokard enfarktüsü	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,5-1,48)	
Vasküler Ölüm	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65-1,17)	
Tüm nedenlere bağlı ölüm <sup>†</sup>	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.

APELTO ve ASA arasında majör kanama insidansında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (bkz. tablo 9).

Tablo 9: AVERROES çalışmasında atriyal fibrilasyon olan hastalarda kanama olayları

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

\*ISTH kriterleriyle tanımlanan majör kanama.

† Klinik olarak anlamlı non-majör

#### AKS'li ve/veya PKG geçiren NVAF hastaları

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

Hastalar AKS ve/veya PKG sonrası 14 güne kadar ya günde 2 kere 5 mg apiksabana (doz azaltılması kriterlerinden 2 veya daha fazlasını karşılıyor ise günde 2 kere 2,5 mg; toplamda %4,2 düşük doz aldı) ya da VKA'ya ve ASA'ya (günde 2 kere 81 mg) ya da plaseboya randomize edilmişlerdir.

Ortalama yaş 69,9'dur. Randomize edilen hastaların %94'ünün CHA2DS2-VASc skoru >2 ve %47'sinin HAS-BLED skoru >3'dür. VKA'ya randomize edilmiş hastaların terapötik alanda kalma süresi s (TTR) (INR 2-3) %56'dır (%32'si TTR altında %12'si TTR üstündedir).

AUGUSTUS çalışmasının primer objektifi güvenliliği değerlendirmektir. Primer sonlanım noktası ISTH majör veya CRNM kanamadır. APELTO ile VKA karşılaştırmasında 6. ayda primer güvenlilik sonlanım noktası olan ISTH majör veya CRNM kanama, APELTO kolunda ve VKA kolunda sırasıyla 241 (%10,5) ve 332 (%14,7) hastada görülmüştür (HR = 0,69, % 95 GA: 0,58, 0,82; noninferiorite için 2 taraflı p <0.0001 ve superiorite için p <0.0001). VKA için TTR'nin alt grupları kullanılarak yapılan ilave analizler en yüksek kanama oranının, TTR'nin en düşük çeyreği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kanama oranı, APELTO ve en yüksek TTR çeyreği arasında benzerlik göstermiştir.

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

Özellikle APELTO ile tedavi gören hastalarda, majör veya CRNM kanama ASA kolunda ve plasebo kolunda sırasıyla 157 (%13,7) ve 84 (%7,4) hastada görülmüştür. VKA ile tedavi gören hastalarda, majör veya CRNM kanama ASA kolunda ve plasebo kolunda sırasıyla 208 (%18,5) ve 122 (%10,8) hastada görülmüştür.

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

APELTO ile VKA karşılaştırmasında ölüm veya tekrar hospitalizasyonun kompozit sonlanım noktası, APELTO ve VKA kolunda sırasıyla 541 (%23,5) ve 632 (%27,4) hastada görülmüştür. Ölüm veya



iskemik olay (inme, miyokard enfarktüsü, stent trombozu veya acil revaskülarizasyon) kompozit sonlanım noktası, APELTO ve VKA kolunda sırasıyla 170 (%7,4) ve 182 (%7,9) hastada görülmüştür.

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

#### Kardiyoversiyon uygulanacak hastalar

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

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

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

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

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

Klinik program (AMPLIFY: enoksaparin / varfarine karşı APELTO, AMPLIFY-EXT: plaseboya karşı APELTO), APELTO'nun 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 güvenliğini 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 APELTO'yu takiben 6 ay boyunca günde iki kez 5 mg oral apiksaban 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 2-3) tedavisine randomize edilmiştir.

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

Varfarine randomize edilen hastalar için terapötik aralıktaki (INR 2,0-3,0) ortalama zaman yüzdesi 60,9'dur. APELTO, tekrarlayan semptomatik VTE veya VTE-ilişkili ölümden, değişik merkez TTR seviyelerinde azalma göstermiştir; merkezdeki en yüksek çeyrekte enoksaparin/varfarine kıyasla APELTO'nun relatif riski 0.79'dur (%95 GA, 0,39, 1,61).

Çalışmada, APELTO'nun 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



	<b>APELTO</b> <b>N=2.609 n (%)</b>	<b>Enoksaparin / Varfarin</b> <b>N=2.635</b> <b>n (%)</b>	<b>Rölatif risk</b> <b>(%95 GA)</b>
VTE veya VTE-ilişkili ölüm	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,6-1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1)	23 (0,9)	
VTE-ilişkili ölüm	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE veya tüm nedenlere bağlı ölüm	84 (3,2)	104 (4,0)	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)

APELTO'nun 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 güvenlik sonlanım noktası majör kanamaydı. Çalışmada, primer güvenlik 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

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

Herhangi bir anatomik bölgede majör kanama ve CRNM kanama enoksaparin/varfarin ile karşılaştırıldığında apiksaban grubunda genel olarak daha düşüktür. ISTH majör gastrointestinal kanama APELTO 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 APELTO, günde iki kez 5 mg oral APELTO veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Bunlardan 836 hasta (%33,7) AMPLIFY-EXT çalışmasına alınmadan önce AMPLIFY çalışmasına katılmıştır.

Ortalama yaş 56,7 dir ve hastaların %91,7'sinde provoke edilmemiş VTE olayları mevcuttur.

Çalışmada APELTO'nun 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

	<b>APELTO</b> <b>2,5 mg</b> <b>(N=840)</b>	<b>APELTO</b> <b>5 mg</b> <b>(N=813)</b>	<b>Plasebo</b> <b>(N=829)</b>	<b>Rölatif risk</b>	
				<b>APELTO</b> <b>2,5 mg vs.</b> <b>plasebo</b>	<b>APELTO</b> <b>5 mg vs.</b> <b>plasebo</b>



n (%)					
Tekrarlayan VTE veya tüm nedenlere bağlı ölüm	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15-0,4)*	0,19 (0,11-0,33)*
DVT**	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE**	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Tüm nedenlere bağlı ölüm	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Tekrarlayan VTE veya VTE-ilişkili ölüm	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11-0,33)	0,20 (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)	53 (6,4)	0,11 (0,05-0,26)	0,15 (0,07-0,32)
Ölümcül olmayan PE***	8 (1)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22-1,21)	0,27 (0,09-0,80)
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 APELTO'nun 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 APELTO dozu için majör kanama insidansı istatistiksel olarak plasebodan farklı olmamıştır. Günde iki kez APELTO 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

	APELTO	APELTO	Plasebo	Rölatif risk	
	2,5 mg (N=840)	5 mg (N=811)	(N=826)	APELTO 2,5 mg vs. plasebo	APELTO 5 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 +	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,2 (0,69- 2,1)	1,62 (0,96- 2,73)
Minör	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7)	1,26 (0,91-1,75)	1,70 (1,25-2,31)
Tümü	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9)	1,24 (0,93-1,65)	1,65 (1,26-2,16)

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



ile tedavi edilen 1 hastada (%0,1) gözlenmiştir.

#### Pediyatrik popülasyon

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

#### *Akut lenfoblastik lösemi veya lenfoblastik lenfoma olan pediyatrik hastalarda VTE'nin önlenmesi (ALL, LL)*

PREVAPIX-ALL çalışmasında, apiksaban veya standart bakım ile açık etiketli tromboprofilaksi için, yeni tanı ALL veya LL'si olan,  $\geq 1$  ila  $<18$  yaş arası, kalıcı bir santral venöz erişim cihazı yoluyla asparaginaz dahil olmak üzere indüksiyon kemoterapisi alan toplam 512 hasta, 1:1 randomize edildi (sistemik antikoagülasyon olmadan). Apiksaban, günde iki kez 2.5 mg alan erişkin hastalardaki karşılaştırılabilir maruziyeti ortaya koyabilmek için vücut ağırlığı tabanlı sabit bir doz rejimiyle uygulandı (bkz. Tablo 14). Apiksaban, 2.5 mg tablet, 0.5 mg tablet veya 0.4 mg/ml oral çözelti olarak temin edildi. Apiksaban kolundaki medyan maruz kalma süresi 25 gündü.

Tablo 14: PREVAPIX-ALL çalışmasında apiksaban dozlaması

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

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

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

*Konjenital veya edinilmiş kalp hastalığı olan pediyatrik hastalarda tromboembolizmin (TE) önlenmesi*  
SAXOPHONE, antikoagülasyon gerektiren konjenital veya edinilmiş kalp hastalığı ile 28 gün ila  $<18$  yaş arası hastaların randomize 2:1 açık etiketli, çok merkezli bir karşılaştırmalı çalışmasıydı. Hastalara apiksaban veya standart bakım profilaksisi olarak K vitamini antagonisti veya düşük moleküler ağırlıklı heparin verildi. Apiksaban, günde iki kez 5 mg alan erişkin hastalardaki karşılaştırılabilir maruziyeti ortaya koyabilmek için vücut ağırlığı tabanlı sabit bir doz rejimiyle uygulandı (bakınız Tablo 15). Apiksaban, 2.5 mg tablet, 0.5 mg tablet veya 0.4 mg/ml oral çözelti olarak temin edildi. Apiksaban kolundaki ortalama maruz kalma süresi 331 gündü.

Tablo 15: SAXOPHONE çalışmasında apiksaban dozlaması

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





$\geq 35$ kg	Günde 2 kez 5 mg
--------------	------------------

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

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

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

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

#### Emilim:

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

APELTO 10 mg'a kadar oral dozlarda, maruziyet üzerinde doz orantısal artış ile lineer farmakokinetik özellik gösterir. APELTO,  $\geq 25$  mg dozlarda dissolüsyon ile sınırlı emilim ile azalmış biyoyararlanım gösterir. Birey içi ve bireyler arası sırasıyla  $\sim$  %20 ve  $\sim$  %30 varyasyon katsayısı (CV) ile de gösterildiği gibi APELTO'nun 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 (Vss) yaklaşık 21 litredir.

#### Biyotransformasyon:

3-oksopiperidinil fonksiyonel grubunun O-demetilasyonu ve hidroksilasyonu

Sayfa



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

#### Eliminasyon:

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

APELTO'nun toplam klerensi 3,3 L/sa olup yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir.

#### Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği

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

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

#### Geriatrik popülasyon

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

#### Cinsiyet:

APELTO 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 APELTO farmakokinetiği bakımından belirgin bir fark görülmemiştir. Elektif kalça veya



replasmanı ameliyatı ardından APELTO 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 APELTO 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**

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite, karsinojenik potansiyel, fertilité ve embriyo-fetal gelişim ve juvenil toksisite üzerinde yapılan konvansiyonel çalışmalardan edinilen klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlike olduğunu göstermemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında gözlenen majör etkiler APELTO'nun 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.

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet çekirdeği:

Povidon K-30

Mikrokristalin selüloz (E460)

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

Kroskarmelloz sodyum (E468)

Sodyum dodesil sülfat (E487)

Magnezyum stearat (E470b)

Saf su

#### Film kaplama:

Somon rengi kaplama (Hidroksipropilmetil selüloz, Titanyum dioksit, Polietilen glikol 400/ makrogol 400, Sarı demir oksit, Kırmızı demir oksit, Polisorbata 80)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**



24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

Karton kutuda 6 tane Alu/PVC Blister toplamda 60 film kaplı tablet, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

#### **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**

ATABAY KİMYA SAN. TİC. A. Ş.  
Kadıköy/İSTANBUL

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2025/124

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

İlk ruhsat tarihi: 25.03.2025

Ruhsat yenileme tarihi: -

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

25.03.2025

