

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αrixaban/Sandoz 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg arixaban.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 2,5 mg περιέχει 48 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με ανάγλυφο το «ΑΧ» στην μία πλευρά και το «2.5» στην άλλη πλευρά με διάμετρο 5,7 - 6,5 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ) με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ): ηλικία  $\geq 75$  ετών, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση  $\geq$  II).

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4 για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

#### Πρόληψη της ΦΘΕ (VTEp): εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος

Η συνιστώμενη δόση του arixaban είναι 2,5 mg χορηγούμενα από του στόματος δύο φορές ημερησίως. Η αρχική δόση πρέπει να ληφθεί 12 έως 24 ώρες μετά την επέμβαση.

Οι γιατροί μπορεί να λάβουν υπόψη τα πιθανά οφέλη από προηγούμενη αντιπηκτική αγωγή για την προφύλαξη έναντι ΦΘΕ όπως επίσης και τους κινδύνους της μετεγχειρητικής αιμορραγίας κατά την λήψη της απόφασης για το χρόνο χορήγησης μέσα σε αυτό το χρονικό παράθυρο.

#### Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 32 έως 38 ημέρες.

#### Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αποκατάστασης γόνατος

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 10 έως 14 ημέρες.

Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ)

Η συνιστώμενη δόση του αrixaban είναι 5 mg χορηγούμενα από του στόματος δύο φορές ημερησίως.

Μείωση της δόσης

Η συνιστώμενη δόση του αrixaban είναι 2,5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και με τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: ηλικία  $\geq 80$  ετών, σωματικό βάρος  $\leq 60$  kg, ή κρεατινίνη ορού  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromole/L).

Η χορήγηση της θεραπείας πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)

Η συνιστώμενη δόση του αrixaban για τη θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ είναι 10 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως. Σύμφωνα με τις διαθέσιμες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες, η βραχυχρόνια θεραπεία (τουλάχιστον 3 μήνες) πρέπει να βασίζεται στους παράγοντες παροδικού κινδύνου (π.χ., πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση).

Η συνιστώμενη δόση του αrixaban για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ είναι 2,5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως. Όταν ενδείκνυται πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, η δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να ξεκινά μετά την ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας με αrixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως ή με άλλο αντιπηκτικό, όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 1 παρακάτω (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

**Πίνακας 1: Σύσταση δόσης (θεραπεία ΦΘΕ)**

	Πρόγραμμα δοσολογίας	Μέγιστη ημερήσια δόση
Θεραπεία ΕΒΦΘ ή ΠΕ	10 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες	20 mg
	ακολουθούμενα από 5 mg δύο φορές ημερησίως	10 mg
Πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	2,5 mg δύο φορές ημερησίως	5 mg

Η διάρκεια της συνολικής θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη δόσεων

Εάν παραλειφθεί μία δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει το Αrixaban/Sandoz αμέσως και έπειτα να συνεχίσει με λήψη του φαρμάκου δύο φορές ημερησίως όπως πριν.

Αλλαγή θεραπείας

Η αλλαγή της θεραπείας από παρεντερικά αντιπηκτικά σε Αrixaban/Sandoz (και αντιστρόφως) μπορεί να γίνει στην επόμενη προγραμματισμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αλλαγή της θεραπείας από ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε Αrixaban/Sandoz

Κατά τη μεταπήδηση ασθενών από θεραπεία με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) σε Αrixaban/Sandoz, πρέπει να διακόπτεται η βαρφαρίνη ή άλλη θεραπεία με VKA και να ξεκινά το Αrixaban/Sandoz όταν το διεθνές ομαλοποιημένο κλάσμα (INR) είναι  $< 2$ .

Αλλαγή της θεραπείας από Αrixaban/Sandoz σε VKA

Κατά τη μεταπήδηση ασθενών από θεραπεία με Αrixaban/Sandoz σε θεραπεία με VKA, πρέπει να

συνεχίζεται η χορήγηση του Arixaban/Sandoz για τουλάχιστον 2 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με VKA. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης του Arixaban/Sandoz με θεραπεία VKA, πρέπει να πραγματοποιηθεί μέτρηση του INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Arixaban/Sandoz. Η συγχορήγηση του Arixaban/Sandoz με θεραπεία VKA πρέπει να συνεχιστεί έως ότου το INR να γίνει  $\geq 2$ .

#### Ηλικιωμένοι

Πρόληψη ΦΘΕ και θεραπεία ΦΘΕ – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

MBKM – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός αν πληρούνται τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλ. *Μείωση της δόσης* στην αρχή της παραγράφου 4.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις:

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).
- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM και με κρεατινίνη ορού  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία  $\geq 80$  ετών ή σωματικό βάρος  $\leq 60$  kg, απαιτείται μείωση της δόσης και περιγράφεται παραπάνω. Ελλείπει άλλων κριτηρίων για μείωση της δόσης (ηλικία, βάρος σώματος), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2):

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή
- για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση arixaban των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $< 15$  mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το arixaban δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Arixaban/Sandoz αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία A ή B). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης(ALT)/ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)  $>2$  x ULN ή ολικής χολερυθρίνης  $\geq 1,5$  x ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, το Arixaban/Sandoz πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτό το πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Πριν από την έναρξη του Arixaban/Sandoz, πρέπει

να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

#### Σωματικό βάρος

Πρόληψη ΦΘΕ και θεραπεία ΦΘΕ - Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

MBKM – Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός αν πληρούνται τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλ. *Μείωση της δόσης* στην αρχή της παραγράφου 4.2).

#### Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα (MBKM)

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση του arixaban ενώ υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

#### Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η χορήγηση του arixaban μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς με MBKM, οι οποίοι μπορεί να έχουν ανάγκη για καρδιομετατροπή.

Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποκλεισμού θρόμβου αριστερού κόλπου με προσπέλαση με απεικονιστική καθοδήγηση [π.χ. διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα (TEE) ή αξονική τομογραφία (CT)] πριν από την καρδιομετατροπή, σε συμφωνία με τις καθιερωμένες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Στους ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με το arixaban, πρέπει να χορηγούνται 5 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 2,5 ημέρες (5 εφάπαξ δόσεις) πριν από την καρδιομετατροπή, για να διασφαλιστεί η επαρκής αντιπηκτική δραστηριότητα (βλ. παράγραφο 5.1). Το δοσολογικό σχήμα πρέπει να μειώνεται σε 2,5 mg arixaban χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 2,5 ημέρες (5 εφάπαξ δόσεις) εάν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για μείωση της δόσης (βλ. παραπάνω παραγράφους *Μείωση της δόσης* και *Νεφρική δυσλειτουργία*).

Εάν απαιτείται καρδιομετατροπή πριν να είναι δυνατή η χορήγηση 5 δόσεων arixaban, πρέπει να χορηγηθεί μια δόση φόρτισης 10 mg, ακολουθούμενη από χορήγηση 5 mg δύο φορές ημερησίως. Το δοσολογικό σχήμα πρέπει να μειώνεται σε δόση φόρτισης 5 mg, ακολουθούμενη από 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, εάν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για τη μείωση της δόσης (βλ. παραπάνω παραγράφους *Μείωση της δόσης* και *Νεφρική δυσλειτουργία*). Η χορήγηση της δόσης φόρτισης πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από την καρδιομετατροπή (βλ. παράγραφο 5.1).

Για όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή, πρέπει να αναζητηθεί πριν από την καρδιομετατροπή, επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει arixaban, σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης. Οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις συστάσεις των καθιερωμένων κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

#### Ασθενείς με MBKM και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) ή/και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία με το arixaban στη συνιστώμενη δόση για ασθενείς με MBKM, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες σε ασθενείς με ΟΣΣ ή/και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, μετά την επίτευξη αιμόστασης (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Arixaban/Sandoz σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Arixaban/Sandoz πρέπει να καταπίνεται με νερό, με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία Arixaban/Sandoz μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως από το στόμα ως εναιώρημα σε νερό, ή σε διάλυμα γλυκόζης 5% (G5W), ή σε χυμό μήλου ή αναμεμιγμένα με πολτό μήλου (βλ. παράγραφο 5.2). Εναλλακτικά, τα δισκία Arixaban/Sandoz μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν αμέσως μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ως εναιώρημα σε 60 ml νερού ή G5W (βλ. παράγραφο 5.2). Τα θρυμματισμένα δισκία Arixaban/Sandoz παραμένουν σταθερά στο νερό, σε G5W, σε χυμό μήλου και σε πολτό μήλου για έως και 4 ώρες.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Ηπατική νόσος σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2)
- Βλάβη ή πάθηση εφόσον θεωρηθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μείζονα αιμορραγία. Μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη εγκεφαλική κάκωση ή κάκωση νωτιαίου μυελού, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό ή οφθαλμολογική επέμβαση, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό παράγοντα, π.χ., μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, τιναροξαβαν, dabigatran κτλ.) εκτός υπό ειδικές συνθήκες αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2), όταν η ΜΚΗ χορηγείται σε δόσεις που απαιτούνται για τη διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν η ΜΚΗ χορηγείται κατά τη διάρκεια της κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Κίνδυνος αιμορραγίας

Όπως συμβαίνει με άλλα αντιπηκτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν arixaban πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία αιμορραγίας. Συνιστάται η προσεκτική του χρήση σε περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η χορήγηση του arixaban πρέπει να διακοπεί εάν προκύψει σοβαρή αιμορραγία (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9).

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με arixaban δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντι-Χα Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε arixaban μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων π.χ., υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση (βλ. παράγραφο 5.1).

Είναι διαθέσιμος ένας παράγοντας αναστροφής της δράσης αντι-Χα παράγοντα του arixaban.

#### Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση του αrixaban με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν οι ασθενείς ακολουθούν ταυτόχρονη θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης, ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Μετά από χειρουργική επέμβαση, δεν συνιστάται η συγχορήγηση του αrixaban με άλλους αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και παθήσεις που δικαιολογούν μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών έναντι των δυνητικών κινδύνων πριν το συνδυασμό αυτής της θεραπείας με αrixaban.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η ταυτόχρονη χρήση ASA αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας με αrixaban από 1,8% ανά έτος σε 3,4% ανά έτος και αύξησε το κίνδυνο αιμορραγίας με βαρφαρίνη από 2,7% ανά έτος σε 4,6% ανά έτος. Σε αυτή την κλινική μελέτη, υπήρξε περιορισμένη (2,1%) χρήση ταυτόχρονης διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Μια κλινική μελέτη ενέταξε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με ΟΣΣ ή/και ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI και μια προγραμματισμένη περίοδο θεραπείας με αναστολέα του P2Y12, με ή χωρίς ASA, και αντιπηκτικά από το στόματος (είτε αrixaban είτε VKA) για 6 μήνες. Η ταυτόχρονη χρήση ASA αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH (Διεθνής Εταιρεία για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση) ή ΚΣΜΜ (κλινικά σημαντικής μη μείζονος) αιμορραγίας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αrixaban από 16,4% ανά έτος σε 33,1% ανά έτος (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς κολπική μαρμαρυγή, χαρακτηριζόμενοι από πολλαπλές καρδιακές και μη καρδιακές συννοσηρότητες, οι οποίοι έλαβαν ASA ή το συνδυασμό ASA και κλοπιδογρέλης, αναφέρθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH για το αrixaban (5,13% ανά έτος) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,04% ανά έτος).

Χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου  
Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά στη χρήση θρομβολυτικών παραγόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε αrixaban (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του αrixaban δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς, με ή χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Ως εκ τούτου η χρήση του αrixaban δεν συνιστάται σε αυτήν την κατάσταση.

#### Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως αrixaban, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης K.

#### Χειρουργική επέμβαση και επεμβατικές διαδικασίες

Το αrixaban πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες η πιθανότητα κλινικά σημαντικής αιμορραγίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ή για τις οποίες ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μη αποδεκτός.

Το arixaban πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση εκλογής ή τις επεμβατικές διαδικασίες με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό περιλαμβάνει παρεμβάσεις για τις οποίες οποιαδήποτε αιμορραγία που εμφανίζεται αναμένεται να είναι ελάχιστη, μη κρίσιμη στο σημείο που εμφανίζεται ή εύκολα ελεγχόμενη.

Σε περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση ή οι επεμβατικές διαδικασίες δεν μπορούν να καθυστερήσουν, απαιτείται κατάλληλη προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντα χαρακτήρα της παρέμβασης.

Η χορήγηση του arixaban πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατό υπό την προϋπόθεση ότι το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και ότι έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση (για καρδιομετατροπή βλ. παράγραφο 4.2).

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κοιλιακή μαρμαρυγή δεν χρειάζεται να διακοπεί η θεραπεία με το Arixaban/Sandoz (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).

#### Προσωρινή διακοπή

Η διακοπή των αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένου του Arixaban/Sandoz, για ενεργό αιμορραγία, εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, ή επεμβατικές διαδικασίες θέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Οι αποκλίσεις στη θεραπεία πρέπει να αποφεύγονται και εάν για οποιαδήποτε αιτία απαιτείται να διακοπεί προσωρινά η αντιπηκτική θεραπεία με το Arixaban/Sandoz, πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου το συντομότερο δυνατό.

#### Ενδορραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή παρακέντηση

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ενδορραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ενδορραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου αιματώματος ή αιματώματος νωτιαίου μυελού που μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των επεισοδίων μπορεί να αυξηθεί από τη μετεγχειρητική χρήση μόνιμων επισκληρίδιων καθετήρων ή την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση. Οι μόνιμοι επισκληρίδιοι ή ενδορραχιαίοι καθετήρες πρέπει να αφαιρεθούν τουλάχιστον 5 ώρες πριν από την πρώτη δόση arixaban. Ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί επίσης από την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ενδορραχιαία παρακέντηση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ., αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων, δυσλειτουργία εντέρου ή ουροδόχου κύστης). Εάν παρατηρηθεί νευρολογική έκπτωση απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από τη νευραξονική παρέμβαση, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του arixaban με μόνιμους ενδορραχιαίους ή επισκληρίδιους καθετήρες. Σε περίπτωση που υπάρχει τέτοια ανάγκη και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών δεδομένων του arixaban, πρέπει να παρέλθει ένα χρονικό διάστημα 20-30 ωρών (δηλ., 2 x ημίσεια ζωή) μεταξύ της τελευταίας δόσης του arixaban και της αφαίρεσης του καθετήρα, και πρέπει να παραληφθεί τουλάχιστον μία δόση πριν την αφαίρεση του καθετήρα. Η επόμενη δόση του arixaban πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 5 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Όπως με όλα τα νέα αντιπηκτικά φαρμακευτικά προϊόντα, η εμπειρία με νευραξονικό αποκλεισμό είναι περιορισμένη και, ως εκ τούτου, συνιστάται πολύ μεγάλη προσοχή κατά τη χρήση του arixaban επί παρουσίας νευραξονικού αποκλεισμού.

#### Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς με ΠΕ ή ασθενείς που χρειάζονται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή

Το arixaban δεν συνιστάται ως εναλλακτική της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή, οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά ασταθείς ή ενδέχεται να υποβληθούν σε θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του arixaban



δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές συνθήκες.

#### Ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο μπορεί να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο τόσο φλεβικής θρομβοεμβολής όσο και αιμορραγικών επεισοδίων. Όταν το arixaban εξετάζεται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ ή της ΠΕ σε ασθενείς με καρκίνο, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση των οφελών έναντι των κινδύνων (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις του arixaban στο πλάσμα είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ), τη θεραπεία ΕΒΦΘ, τη θεραπεία ΠΕ και την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ), το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min) και οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού  $\geq 1,5$  mg/dL (133 micromole/L) που σχετίζεται με ηλικία  $\geq 80$  ετών ή σωματικό βάρος  $\leq 60$  kg πρέπει να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση arixaban των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $< 15$  mL/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το arixaban δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αυξανόμενη ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Επίσης, η συγχρόνηση του arixaban με ASA σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή εξαιτίας του πιθανά μεγαλύτερου κινδύνου αιμορραγίας.

#### Σωματικό βάρος

Το χαμηλό σωματικό βάρος ( $< 60$  kg) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το arixaban αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία A ή B) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ALT/AST  $>2$  x ULN ή ολική χολερυθρίνη  $\geq 1,5$  x ULN εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, το arixaban πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2). Πριν από την έναρξη του arixaban, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

#### Αλληλεπίδραση με αναστολείς τόσο του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) όσο και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Η χρήση του arixaban δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gp, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν την

έκθεση στο arixaban στο διπλάσιο (βλ. παράγραφο 4.5) ή περισσότερο με την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων που αυξάνουν την έκθεση στο arixaban (π.χ., σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

#### Αλληλεπίδραση με επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr

Η ταυτόχρονη χρήση του arixaban με ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gr (π.χ., ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της έκθεσης στο arixaban κατά ~50%. Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα και αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στη συγχρόνηση arixaban μαζί με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr σε σχέση με το arixaban μόνο του.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις (βλ. παράγραφο 4.5):

- για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM και για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή
- το arixaban δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και τη θεραπεία της ΠΕ, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη.

#### Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Το arixaban δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Εργαστηριακές παράμετροι

Οι εξετάσεις πήξης του αίματος [π.χ., χρόνος προθρομβίνης (PT), INR και χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)] επηρεάζονται όπως είναι αναμενόμενο από το μηχανισμό δράσης του arixaban. Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Arixaban/Sandoz περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Arixaban/Sandoz περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Αναστολείς του CYP3A4 και της P-gr

Η συγχρόνηση του arixaban με κετοконаζόλη (400 mg μία φορά την ημέρα), έναν ισχυρό αναστολέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, οδήγησε σε αύξηση κατά 2 φορές της μέσης AUC του arixaban και σε αύξηση κατά 1,6 φορές της μέσης  $C_{max}$  του arixaban.

Η χρήση του arixaban δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, όπως αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη) και αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ., ριτοναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι δραστικές ουσίες οι οποίες δεν θεωρούνται ισχυροί αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-

gr, (π.χ., αμιοδαρόνη, κλαριθρομυκίνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, ναπροξένη, κινιδίνη, βεραπαμίλη) αναμένεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση του arifaxaban στο πλάσμα σε μικρότερο βαθμό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του arifaxaban όταν συγχωρηγείται με παράγοντες που δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και της P-gr. Για παράδειγμα, η διλτιαζέμη (360 mg μία φορά την ημέρα), η οποία θεωρείται μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας της P-gr, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της μέσης AUC του arifaxaban και σε αύξηση κατά 1,3 φορές της μέσης  $C_{max}$ . Η ναπροξένη (500 mg, εφάπαξ δόση), ένας αναστολέας της P-gr αλλά όχι του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της  $C_{max}$  του arifaxaban, αντίστοιχα. Η κλαριθρομυκίνη (500 mg, δύο φορές την ημέρα), ένας αναστολέας της P-gr και ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,6 φορές και κατά 1,3 φορές της μέσης AUC και της  $C_{max}$  του arifaxaban, αντίστοιχα.

#### Επαγωγείς των CYP3A4 και P-gr

Η συγχωρήγηση του arifaxaban με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, οδήγησε σε μείωση κατά προσέγγιση της τάξης του 54% και 42% της μέσης AUC και  $C_{max}$  του arifaxaban, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση του arifaxaban με άλλους ισχυρούς επαγωγείς των CYP3A4 και P-gr (π.χ., φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή St. John's Wort) ενδέχεται επίσης να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων του arifaxaban στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του arifaxaban κατά την συγχωρηγούμενη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα, ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, το arifaxaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή για την πρόληψη της ΦΘΕ σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM και για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ.

Το arifaxaban δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα συστηματική θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr, καθώς η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι υποβαθμισμένη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αντιπηκτικά, αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων, SSRI/SNRI και ΜΣΑΦ

Λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά, εκτός υπό ειδικές συνθήκες αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας, όταν η ΜΚΗ χορηγείται σε δόσεις που απαιτούνται για τη διατήρηση ανοιχτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν η ΜΚΗ χορηγείται κατά τη διάρκεια της κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.3).

Μετά από συνδυασμό χορήγησης ενοξαπαρίνης (40 mg εφάπαξ δόση) και arifaxaban (5 mg εφάπαξ δόση), παρατηρήθηκε συνεργιστικό αποτέλεσμα στη δράση του αντι- Χα Παράγοντα.

Δεν αποδείχθηκαν φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το arifaxaban συγχωρηγήθηκε με ASA 325 mg μία φορά ημερησίως.

Η συγχωρήγηση του arifaxaban με κλοπιδογρέλη (75 mg μία φορά ημερησίως) ή με συνδυασμό κλοπιδογρέλης 75 mg και ASA 162 mg μία φορά ημερησίως, ή με πρασουγρέλη (60 mg ακολουθούμενα από 10 mg μία φορά ημερησίως) σε μελέτες Φάσης I, δεν έδειξε κάποια σχετική αύξηση σε εξετάσεις πρότυπου χρόνου αιμορραγίας, ή περαιτέρω αναστολή της συγκόλλησης αιμοπεταλίων, συγκριτικά με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων χωρίς arifaxaban. Οι αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος (PT, INR, και aPTT) ήταν σε συμφωνία με τις επιδράσεις του arifaxaban μεμονωμένα.

Η ναπροξένη (500 mg), ένας αναστολέας της P-gr, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5 φορές και κατά 1,6 φορές της μέσης AUC και της  $C_{max}$  του arifaxaban, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αντίστοιχες αυξήσεις στις εξετάσεις πήξης του αίματος για το arifaxaban. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην επίδραση της ναπροξένης στην προκαλούμενη από αραχιδονικό οξύ συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ούτε κλινικά σημαντική επιμήκυνση του χρόνου αιμορραγίας μετά τη συγχωρήγηση arifaxaban και ναπροξένης.

Παρά την ύπαρξη αυτών των ευρημάτων, μπορεί να υπάρχουν άτομα με πιο έντονη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση όταν αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες συγχωρηγούνται με arixaban. Το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με SSRIs/SNRIs, ΜΣΑΦ, ASA ή/και αναστολείς του P2Y12 καθώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αυξάνουν συνήθως τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη συγχωρήγηση με άλλους αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων (όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, διπυριδαμόλη, δεξτράνη ή σουλφινοπυραζόνη) ή θρομβολυτικούς παράγοντες. Καθώς αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, η συγχωρήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το arixaban δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Άλλες συγχωρηγούμενες θεραπείες

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το arixaban συγχωρηγήθηκε με ατενολόλη ή φαμοτιδίνη. Η συγχωρήγηση του arixaban 10 mg με ατενολόλη 100 mg δεν επέφερε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του arixaban. Μετά την χορήγηση των δύο φαρμακευτικών προϊόντων μαζί, η μέση AUC και  $C_{max}$  για το arixaban ήταν χαμηλότερη κατά 15% και κατά 18% σε σχέση με την περίπτωση που χορηγήθηκε μόνο του. Η χορήγηση του arixaban 10 mg με φαμοτιδίνη 40 mg δεν είχε επίδραση στην AUC ή τη  $C_{max}$  του arixaban.

#### Επίδραση του arixaban σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

*In vitro* μελέτες του arixaban δεν έδειξαν ανασταλτική επίδραση στη δράση των CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ή CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) ενώ παρατηρήθηκε στους ασθενείς ήπια ανασταλτική επίδραση της δράσης του CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) σε συγκεντρώσεις που είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Το arixaban δεν επέφερε επαγωγή των CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 σε συκέντρωση μέχρι τα 20  $\mu M$ . Συνεπώς, το arixaban δεν αναμένεται να τροποποιήσει τη μεταβολική κάθαρση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα. Το arixaban δεν είναι σημαντικός αναστολέας της P-gr.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, όπως περιγράφεται παρακάτω, το arixaban δεν άλλαξε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, της ναπροξένης ή της ατενολόλης.

#### Διγοξίνη

Η συγχωρήγηση του arixaban (20 mg μία φορά ημερησίως) με διγοξίνη (0,25 mg μία φορά ημερησίως), ένα υπόστρωμα της P-gr, δεν επηρέασε την AUC ή τη  $C_{max}$  της διγοξίνης. Επομένως, το arixaban δεν αναστέλλει την μεσολαβούμενη από την P-gr μετακίνηση του υποστρώματος.

#### Ναπροξένη

Η συγχωρήγηση εφάπαξ δόσεων arixaban (10 mg) και ναπροξένης (500 mg), ένα συχνά χρησιμοποιούμενο ΜΣΑΦ, δεν επέφερε καμία επίπτωση στην AUC ή τη  $C_{max}$  της ναπροξένης.

#### Ατενολόλη

Η συγχωρήγηση μίας εφάπαξ δόσης arixaban (10 mg) και ατενολόλης (100 mg), ένας συνηθισμένος β-αποκλειστής, δεν τροποποίησε τη φαρμακοκινητική της ατενολόλης.

#### Ενεργός άνθρακας

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μειώνει την έκθεση στο arixaban (βλ. παράγραφο 4.9).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του arixaban σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του arixaban κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το αρίxaban ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του αρίxaban στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με αρίxaban, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε αρίxaban δεν έχουν δείξει κάποια επίδραση στη γονιμότητα. (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Αρίxaban/Sandoz δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του αρίxaban έχει εξετασθεί σε 7 κλινικές μελέτες Φάσης ΙΙΙ που συμπεριελάμβαναν περισσότερους από 21.000 ασθενείς: πάνω από 5.000 ασθενείς στις μελέτες πρόληψης ΦΘΕ, πάνω από 11.000 ασθενείς στις μελέτες ΜΒΚΜ και πάνω από 4.000 ασθενείς στις μελέτες θεραπείας ΦΘΕ (θεραπεία ΦΘΕ), για μέση συνολική έκθεση 20 ημερών, 1,7 ετών και 221 ημερών, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιμορραγία, μώλωπες, επίσταξη και αιμάτωμα (βλ. Πίνακα 2 για το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων και τις συχνότητες ανά ένδειξη).

Στις μελέτες πρόληψης της ΦΘΕ, συνολικά το 11% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με αρίxaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το αρίxaban ήταν 10% στις μελέτες με αρίxaban έναντι ενοξαπαρίνης.

Στις μελέτες ΜΒΚΜ, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το αρίxaban ήταν 24,3% στη μελέτη με αρίxaban έναντι βαρφαρίνης και 9,6% στη μελέτη με αρίxaban έναντι ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Στη μελέτη με αρίxaban έναντι βαρφαρίνης, η επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και του ορθού) με αρίxaban ήταν 0,76%/έτος. Η επίπτωση της μείζονος ενδοφθάλμιας αιμορραγίας κατά ISTH με αρίxaban ήταν 0,18%/έτος.

Στις μελέτες θεραπείας της ΦΘΕ, η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με αιμορραγία με το αρίxaban ήταν 15,6% στη μελέτη με αρίxaban έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης και 13,3% στη μελέτη με αρίxaban έναντι εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1).

### Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατατάσσονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) για πρόληψη ΦΘΕ, ΜΒΚΜ και θεραπεία ΦΘΕ, αντίστοιχα.

**Πίνακας 2: Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα**

<b>Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα</b>	<b>Πρόληψη ΦΘΕ σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος (πρόληψη ΦΘΕ)</b>	<b>Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (MBKM)</b>	<b>Θεραπεία ΕΒΦΘ και ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)</b>
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>			
Αναιμία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			
Υπερευαισθησία, αλλεργικό οίδημα και αναφυλαξία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές*
Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>			
Εγκεφαλική αιμορραγία†	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Σπάνιες
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			
Αιμορραγία του οφθαλμού (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα)	Σπάνιες	Συχνές	Όχι συχνές
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>			
Αιμορραγία, αιμάτωμα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης που προκαλείται από θεραπευτικούς χειρισμούς)	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>			
Επίσταξη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του αναπνευστικού	Μη γνωστές	Σπάνιες	Σπάνιες
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>			
Ναυτία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του στόματος	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Συχνές
Αιματοχεσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού, ουλορραγία	Σπάνιες	Συχνές	Συχνές
Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Μη γνωστές	Σπάνιες	Μη γνωστές
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>			
Μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές

<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>			
Δερματικό εξάνθημα	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Συχνές
Αλωπεκία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Πολύμορφο ερύθημα	Μη γνωστές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Δερματική αγγειίτιδα	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>			
Αιμορραγία μυός	Σπάνιες	Σπάνιες	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>			
Αιματουρία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>			
Μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία, αιμορραγία ουρογεννητικής οδού	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>			
Αιμορραγία της θέσης εφαρμογής	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>			
Μικροσκοπική λανθάνουσα αιμορραγία παρούσα	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>			
Μώλωπας	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία μετά από θεραπευτικό χειρισμό (συμπεριλαμβανομένου αιματώματος μετά από θεραπευτικό χειρισμό, αιμορραγίας τραύματος, αιματώματος των αγγείων στη θέση παρακέντησης και αιμορραγίας στη θέση του καθετήρα), έκκριση από τραύμα, αιμορραγία στη θέση τομής (συμπεριλαμβανομένου του αιματώματος στη θέση τομής), εγχειρητική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Μετατραυματική αιμορραγία	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές

\* Δεν υπήρξαν περιστατικά γενικευμένου κνησμού σε CV185057 (μακροχρόνια πρόληψη ΦΘΕ)

† Ο όρος «Εγκεφαλική αιμορραγία» εμπεριέχει όλες τις ενδοκρανιακές ή τις ενδορραχιαίες αιμορραγίες (δηλαδή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αιμορραγία του κελύφους του φακοειδούς πυρήνα, της παρεγκεφαλίδας, ενδοκοιλιακή ή υποσκληρίδια αιμορραγία).

Η χρήση του arıxaban ενδέχεται να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο φανεράς ή κρυφής αιμορραγίας από οποιοδήποτε ιστό ή όργανο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μεθαιμορραγική αναιμία. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα θα ποικίλουν ανάλογα με την τοποθεσία και το βαθμό ή την επέκταση της αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: 213 2040380/337  
Φαξ: 210 6549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία του αrixaban ενδέχεται να προκαλέσει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Στην περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να διερευνηθεί η πηγή της αιμορραγίας. Πρέπει να εξεταστεί η έναρξη κατάλληλης θεραπείας, π.χ., χειρουργική αιμόσταση, η μετάγγιση φρέσκου παγωμένου πλάσματος ή η χορήγηση ενός παράγοντα αναστροφής για τους αναστολείς του παράγοντα Χα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το από του στόματος χορηγούμενο αrixaban σε υγιή άτομα σε δόσεις των 50 mg ημερησίως για 3 έως 7 ημέρες (25 mg δύο φορές ημερησίως (bid) για 7 ημέρες ή 50 mg μια φορά ημερησίως (od) για 3 ημέρες) δεν επέφερε καμία κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση ενεργού άνθρακα 2 και 6 ώρες μετά την κατάποση δόσης 20 mg αrixaban μείωσε τη μέση AUC του αrixaban κατά 50% και 27% αντίστοιχα και δεν είχε καμία επίδραση στη C<sub>max</sub>. Η μέση ημίσεια ζωή του αrixaban μειώθηκε από 13,4 ώρες όταν το αrixaban χορηγήθηκε μεμονωμένα σε 5,3 ώρες και 4,9 ώρες αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ενεργός άνθρακας 2 και 6 ώρες μετά το αrixaban. Συνεπώς, η χορήγηση ενεργού άνθρακα θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με αrixaban ή της τυχαίας κατάποσης.

Για καταστάσεις στις οποίες απαιτείται αναστροφή της αντιπηκτικής δραστηριότητας, λόγω απειλητικής για τη ζωή ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας, είναι διαθέσιμος ένας παράγοντας αναστροφής για τους αναστολείς του παράγοντα Χα (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπυκνωμάτων του συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa. Η αναστροφή των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του αrixaban, όπως αποδείχτηκε από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, ήταν έκδηλη στο τέλος της έγχυσης και έφτασε στις αρχικές τιμές εντός 4 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης ενός PCC 4 παραγόντων με έγχυση 30 λεπτών σε υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση προϊόντων PCC 4 παραγόντων για την αναστροφή της αιμορραγίας σε άτομα που έχουν λάβει το αrixaban. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει εμπειρία ως προς τη χρήση ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa σε άτομα που λαμβάνουν αrixaban. Θα μπορούσε να εξεταστεί η περίπτωση επαναχορήγησης ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa και να γίνει τιτλοποίηση ανάλογα με την εξέλιξη της αιμορραγίας.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, πρέπει να ληφθεί υπόψη η γνωμοδότηση ενός ειδικού σε θέματα πηκτικότητας στην περίπτωση μείζονος αιμορραγίας.

Η αιμοκάθαρση μείωσε την AUC του αrixaban κατά 14% σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), όταν χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση αrixaban 5 mg από το στόμα. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με αrixaban.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα, κωδικός ATC: B01AF02

#### Μηχανισμός δράσης

Το αrixaban είναι ένας ισχυρός, από του στόματος χορηγούμενος, αναστρέψιμος, άμεσος και



ιδιαίτερα επιλεκτικός αναστολέας του ενεργού κέντρου του παράγοντα Χα. Δεν απαιτείται αντιθρομβίνη III για την αντιθρομβωτική δράση. Το arixaban αναστέλλει τον ελεύθερο και τον δεσμευμένο στο θρόμβο παράγοντα Χα και τη δράση της προθρομβινάσης. Το arixaban δεν έχει άμεσες επιδράσεις στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, αλλά αναστέλλει έμμεσα την προκαλούμενη από την θρομβίνη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Αναστέλλοντας τον παράγοντα Χα, το arixaban προλαμβάνει τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβου. Προκλινικές μελέτες του arixaban σε πειραματικά μοντέλα έχουν αποδείξει αντιθρομβωτική δράση στην πρόληψη της αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης σε προστατευτικές για την αιμόσταση δόσεις.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του arixaban αντικατοπτρίζουν τον μηχανισμό δράσης του (αναστολή του FXa). Ως αποτέλεσμα της αναστολής του FXa, το arixaban επιμηκύνει τους χρόνους σε εξετάσεις πήξης του αίματος όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT), το INR και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτές τις εξετάσεις πήξης του αίματος στην αναμενόμενη θεραπευτική δόση είναι μικρές και υπόκεινται σε υψηλό βαθμό μεταβλητότητας. Δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του arixaban. Στη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης, το arixaban μείωσε το ενδογενές δυναμικό της θρομβίνης, έναν δείκτη μέτρησης της παραγωγής θρομβίνης στο ανθρώπινο πλάσμα.

Έχει αποδειχθεί επίσης η δράση του arixaban κατά του FXa μέσω της μείωσης της ενζυμικής δράσης του Παράγοντα Χα σε πολλαπλά εμπορικά δείγματα αντι-FXa, ωστόσο τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των δειγμάτων. Δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι διαθέσιμα μόνο για την Rotachrom® Herafin χρωμογόνο δοκιμασία. Η δράση κατά του FXa παρουσιάζει μία στενή άμεση γραμμική σχέση με τη συγκέντρωση του arixaban στο πλάσμα, η οποία φτάνει στις μέγιστες τιμές τη στιγμή των μέγιστων συγκεντρώσεων του arixaban στο πλάσμα. Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του arixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του FXa είναι σχεδόν γραμμική σε ένα ευρύ φάσμα δόσεων arixaban.

Ο Πίνακας 3 παρακάτω δείχνει την προβλεπόμενη έκθεση σε σταθερή κατάσταση και τη δράση κατά του Παράγοντα Χα για κάθε ένδειξη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν arixaban για την πρόληψη της ΦΘΕ κατόπιν εγχείρησης αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, τα αποτελέσματα αποδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 1,6-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν arixaban για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 1,7-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν arixaban για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ ή για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια διακύμανση μικρότερη από 2,2-φορές στα μέγιστα έως ελάχιστα επίπεδα.

**Πίνακας 3: Προβλεπόμενη Έκθεση σε Arixaban σε Σταθερή Κατάσταση και Δράση κατά του Παράγοντα Χα**

	<b>Arix. C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>Arix. C<sub>min</sub> (ng/mL)</b>	<b>Μέγιστη δράση arix. κατά του Παράγοντα Χα (IU/mL)</b>	<b>Ελάχιστη δράση arix. κατά του Παράγοντα Χα (IU/mL)</b>
Διάμεσος [50, 95ο εκατοστημόριο]				
<i>Πρόληψη της ΦΘΕ: εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος</i>				
2.5 mg δις ημερησίως	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<i>Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής: MBKM</i>				
2.5 mg δις ημερησίως*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]

5 mg δις ημερησίως	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)</i>				
2,5 mg δις ημερησίως	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg δις ημερησίως	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg δις ημερησίως	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

\*Πληθυσμός προσαρμοσμένης δόσης, βάσει 2 εκ των 3 κριτηρίων μείωσης δόσης στη μελέτη ARISTOTLE.

Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με αριξαβαν δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της έκθεσης, ένας βαθμονομημένος ποσοτικός έλεγχος του αντί Χα Παράγοντα μπορεί να είναι χρήσιμος σε εξαιρετικές καταστάσεις στις οποίες η γνώση της έκθεσης σε αριξαβαν μπορεί να βοηθήσει στην ενημέρωση κλινικών αποφάσεων, π.χ., υπερδοσολογία και επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Πρόληψη της ΦΘΕ: εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος

Το κλινικό πρόγραμμα του αριξαβαν σχεδιάστηκε για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του αριξαβαν στην πρόληψη της ΦΘΕ σε ένα μεγάλο εύρος ενήλικων ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονταν σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 8.464 ασθενείς σε δύο κύριες, διπλά τυφλές πολυεθνικές μελέτες, οι οποίες συγκρίνανε την από του στόματος χορήγηση αριξαβαν 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (4.236 ασθενείς) ή ενοξαπαρίνης 40 mg μία φορά ημερησίως (4.228 ασθενείς). Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονταν 1.262 ασθενείς (618 στην ομάδα του αριξαβαν) ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι, 1.004 ασθενείς (499 στην ομάδα του αριξαβαν) με χαμηλό σωματικό βάρος ( $\leq 60$  kg), 1495 ασθενείς (743 στην ομάδα του αριξαβαν) με BMI  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup>, και 415 ασθενείς (203 στην ομάδα του αριξαβαν) με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Η μελέτη ADVANCE-3 περιλάμβανε 5.407 ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου και η μελέτη ADVANCE-2 περιλάμβανε 3.057 ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης γόνατος. Οι ασθενείς έλαβαν είτε από του στόματος χορηγούμενο αριξαβαν 2,5 mg δύο φορές ημερησίως είτε υποδοριώς χορηγούμενη ενοξαπαρίνη 40 mg μία φορά ημερησίως. Η πρώτη δόση αριξαβαν δινόταν 12 έως 24 ώρες μετά την εγχείρηση, ενώ η χορήγηση ενοξαπαρίνης ξεκινούσε 9 έως 15 ώρες πριν την εγχείρηση. Τόσο το αριξαβαν όσο και η ενοξαπαρίνη δίνονταν για 32-38 ημέρες στη μελέτη ADVANCE-3 και για 10-14 ημέρες στη μελέτη ADVANCE-2.

Βάσει του ιατρικού ιστορικού των ασθενών στον υπό μελέτη πληθυσμό των μελετών ADVANCE-3 και ADVANCE-2 (8.464 ασθενείς), το 46% είχε υπέρταση, το 10% είχε υπερλιπιδαιμία, το 9% είχε διαβήτη και το 8% είχε στεφανιαία νόσο.

Το αριξαβαν ήταν στατιστικά ανώτερο στη μείωση του κύριου καταληκτικού σημείου, ένα σύνθετο όλων των επεισοδίων ΦΘΕ/θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας και του καταληκτικού σημείου της μείζονος ΦΘΕ, ένα σύνθετο εγγύς εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), μη θανατηφόρου Πνευμονικής Εμβολής (ΠΕ) και θανάτου που σχετίζεται με ΦΘΕ σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη στην εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης τόσο του ισχίου όσο και του γόνατος (βλ. Πίνακα 4).

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα ως προς την Αποτελεσματικότητα από Κύριες Μελέτες Φάσης III**

Μελέτη	ADVANCE-3 (ισχίο)			ADVANCE-2 (γόνατο)		
	Αrixaban 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Τιμή p	Αrixaban 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	τιμή p
Συνολική ΦΘΕ/θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας						
Αριθμός περιστατικών/ υποκειμένων. Αναλογία περιστατικού	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	< 0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Σχετικός κίνδυνος 95% CI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Μείζων ΦΘΕ						
Αριθμός περιστατικών/ υποκειμένων Αναλογία περιστατικού	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
Σχετικός κίνδυνος 95% CI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

Τα καταληκτικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, το σύνθετο της μείζονος και της κλινικά σημαντικής μη μείζονος (ΚΣΜΜ) αιμορραγίας, καθώς και της συνολικής αιμορραγίας έδειξαν παρόμοια ποσοστά για τους ασθενείς υπό θεραπεία με arixaban 2,5 mg σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη 40 mg (βλ. Πίνακα 5). Σε όλα τα κριτήρια ως προς την αιμορραγία συμπεριλήφθηκε η αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης.

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα ως προς την Αιμορραγία από Κύριες Μελέτες Φάσης III\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Αrixaban 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 35 ± 3 ημέρες	Αrixaban 2,5 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως 12 ± 2 ημέρες	Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά ημερησίως 12 ± 2 ημέρες
Σύνολο υπό θεραπεία	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
<b>Περίοδος θεραπείας<sup>1</sup></b>				
Μείζων	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Θανατηφόρος	0	0	0	0
Κύρια + ΚΣΜΜ	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Όλες	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Μετεγχειρητική περίοδος θεραπείας<sup>2</sup></b>				
Μείζων	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Θανατηφόρος	0	0	0	0
Κύρια + ΚΣΜΜ	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Όλες	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\* Σε όλα τα κριτήρια ως προς την αιμορραγία συμπεριλήφθηκε η αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης

<sup>1</sup> Περιλαμβάνει περιστατικά που συνέβησαν μετά την πρώτη δόση ενοξαπαρίνης (πριν την εγχείρηση)

<sup>2</sup> Περιλαμβάνει περιστατικά που συνέβησαν μετά την πρώτη δόση αrixaban (μετά την εγχείρηση)

Οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων αιμορραγίας, αναιμίας και μη φυσιολογικών τιμών τρανσαμινασών (π.χ., επίπεδα ALT) ήταν αριθμητικά χαμηλότερες σε ασθενείς που λάμβαναν αrixaban συγκριτικά με την ενοξαπαρίνη σε μελέτες φάσης II και III σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου και γόνατος.

Στη μελέτη εγχείρησης αποκατάστασης γόνατος, κατά την προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας, διαγνώστηκαν 4 περιστατικά πνευμονικής εμβολής στο σκέλος του αrixaban έναντι κανενός περιστατικού στο σκέλος της ενοξαπαρίνης. Δεν μπορεί να δοθεί κάποια εξήγηση για αυτό τον υψηλότερο αριθμό εμφάνισης πνευμονικής εμβολής.

#### Πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM)

Συνολικά 23.799 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα (ARISTOTLE: αrixaban έναντι βαρφαρίνης, AVERROES: αrixaban έναντι ASA) συμπεριλαμβανομένων 11.927 που τυχαιοποιήθηκαν σε αrixaban. Το πρόγραμμα σχεδιάστηκε για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του αrixaban στην πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM) και έναν ή περισσότερους πρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως:

- προηγούμενο εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ)
- ηλικία  $\geq 75$  ετών
- υπέρταση
- σακχαρώδης διαβήτης
- συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία  $\geq$  II κατά NYHA)

#### MEATH ARISTOTLE

Στη μελέτη ARISTOTLE, συνολικά 18.201 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά τυφλή θεραπεία με αrixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως (ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς [4,7%], βλ. παράγραφο 4.2) ή βαρφαρίνη (επιθυμητό εύρος INR 2,0-3,0), οι ασθενείς εκτέθηκαν στη δραστική ουσία της μελέτης για ένα μέσο χρονικό διάστημα 20 μηνών. Η μέση ηλικία ήταν 69,1 ετών, η μέση βαθμολογία CHADS<sub>2</sub> ήταν 2,1 και το 18,9% των ασθενών είχαν προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Στη μελέτη, το αrixaban πέτυχε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στο κύριο καταληκτικό σημείο πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού ή ισχαιμικού) και συστηματικής εμβολής (βλ. Πίνακα 6) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

**Πίνακας 6: Αποτελέσματα ως προς την Αποτελεσματικότητα σε Ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη ARISTOTLE**

	<b>Arixaban N=9.120 n (%/έτος)</b>	<b>Βαρφαρίνη N=9.081 n (%/έτος)</b>	<b>Αναλογία Κινδύνου (95% CI)</b>	<b>τιμή p</b>
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο				
Ισχαιμικό ή μη προσδιορισμένο	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Αιμορραγικό	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Συστηματική εμβολή	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη βαρφαρίνης, το διάμεσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 66%.

Το αrixaban επέδειξε μείωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε όλα τα διαφορετικά επίπεδα του TTR του κέντρου. Εντός του

υψηλότερου τεταρτημόριου του TTR σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου για το arixaban έναντι βαρφαρίνης ήταν 0,73 (95% CI, 0,38, 1,40).

Εξετάστηκαν τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία μείζονος αιμορραγίας και θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας σε μία προκαθορισμένη στρατηγική ιεραρχικών δοκιμών για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου 1 στη μελέτη. Στατιστικά σημαντική ανωτερότητα επιτεύχθηκε επίσης στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία τόσο για τη μείζονα αιμορραγία όσο και για το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας (βλ. Πίνακα 7). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR, τα παρατηρούμενα οφέλη του arixaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη αναφορικά με το θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας μειώνονται.

**Πίνακας 7: Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία σε Ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη ARISTOTLE**

	<b>Arixaban N = 9.088 n (%/έτος)</b>	<b>Βαρφαρίνη N = 9.052 n (%/έτος)</b>	<b>Αναλογία Κινδύνου (95% CI)</b>	<b>τιμή p</b>
<b>Αιμορραγικές εκβάσεις</b>				
Μείζων*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Θανατηφόρος	10 (0,06)	37 (0,24)		
Ενδοκράνια	52 (0,33)	122 (0,80)		
Μείζων + ΚΣΜΜ	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Όλες	2.356 (18,1)	3.060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
<b>Λοιπά καταληκτικά σημεία</b>				
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Εμφραγμα μυοκαρδίου	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

\* Η μείζων αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH).

Στη μελέτη ARISTOTLE, το συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν 1,8% για το arixaban και 2,6% για τη βαρφαρίνη.

Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της βαθμολογίας CHADS<sub>2</sub>, της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και του διαβήτη ήταν σύμφωνες με τις κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη μελέτη.

Η επίπτωση μείζονων αιμορραγιών από το γαστρεντερικό κατά ISTH (συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού και της αιμορραγίας του ορθού) ήταν 0,76%/έτος με arixaban και 0,86%/έτος με βαρφαρίνη.

Τα αποτελέσματα για τη μείζονα αιμορραγία για τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της βαθμολογίας CHADS<sub>2</sub>, της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου, της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, του προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και του διαβήτη ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το συνολικό πληθυσμό που μελετήθηκε στη μελέτη.

#### ΜΕΛΕΤΗ AVERROES

Στη μελέτη AVERROES συνολικά 5.598 ασθενείς που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ακατάλληλοι να λάβουν θεραπεία με VKA τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη arixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως (ή

2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς [6,4%], βλ. παράγραφο 4.2) ή ASA. Το ASA χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως σε δόση 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), ή 324 mg (6,6%) σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς εκτέθηκαν στη δραστική ουσία της μελέτης για ένα μέσο χρονικό διάστημα 14 μηνών. Η μέση ηλικία ήταν 69,9 ετών, η μέση βαθμολογία CHADS<sub>2</sub> ήταν 2,0 και το 13,6% των ασθενών είχαν προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Στους συχνούς λόγους ακαταλληλότητας για θεραπεία με VKA στη μελέτη AVERROES περιλαμβάνονταν τα παρακάτω: η λήψη μετρήσεων του INR στα ζητούμενα διαστήματα ήταν αδύνατη/απίθανη (42,6%), ο ασθενής αρνήθηκε θεραπεία με VKA (37,4%), βαθμολογία CHADS<sub>2</sub> = 1 και ο γιατρός δεν συνέστησε VKA (21,3%), αναξιοπιστία ασθενούς ως προς την τήρηση των οδηγιών των φαρμακευτικών προϊόντων VKA (15,0%), και δυσκολία/αναμενόμενη δυσκολία στην επικοινωνία με τον ασθενή σε περίπτωση επείγουσας αλλαγής της δόσης (11,7%).

Η μελέτη AVERROES διακόπηκε πρώιμα βάσει σύστασης από την ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων λόγω σαφών ενδείξεων μείωσης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής με ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας.

Στη μελέτη AVERROES, το συνολικό ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,5% για το arixaban και 1,3% για το ASA.

Στη μελέτη, το arixaban πέτυχε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού ή ισχαιμικού ή μη προσδιορισμένου) ή συστηματικής εμβολής (βλ. Πίνακα 8) σε σύγκριση με το ASA.

#### **Πίνακας 8: Κύριες Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας σε Ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη AVERROES**

	<b>Arixaban N = 2.807 n (%/έτος)</b>	<b>ASA N = 2.791 n (%/έτος)</b>	<b>Αναλογία Κινδύνου (95% CI)</b>	<b>τιμή p</b>
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο				
Ισχαιμικό ή μη προσδιορισμένο	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Αιμορραγικό	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Συστηματική εμβολή	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή, έμφραγμα μυοκαρδίου, ή θάνατος αγγειακής αιτιολογίας*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Έμφραγμα μυοκαρδίου	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Θάνατος αγγειακής αιτιολογίας	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

\* Αξιολογήθηκε με βάση τη στρατηγική διαδοχικών ελέγχων που σχεδιάστηκε για τον έλεγχο του συνολικού σφάλματος τύπου I στη μελέτη.

† Δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας μεταξύ του arixaban και του ASA (βλ. Πίνακα 9).

**Πίνακας 9: Αιμορραγικά Επεισόδια σε Ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή στη Μελέτη AVERROES**

	<b>Αrixaban</b> N = 2.798 n (%/έτος)	<b>ASA</b> N = 2.780 n (%/έτος)	<b>Αναλογία Κινδύνου</b> (95% CI)	<b>τιμή p</b>
Μείζων*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Θανατηφόρο, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Ενδοκρανιακό, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Μείζων+ ΚΣΜΜ†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Όλα	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

\*Η μείζων αιμορραγία ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH).

† Κλινικά Σημαντικό, Μη Μείζων

Ασθενείς με MBKM με ΟΣΣ ή/και που υποβάλλονται σε PCI

Η μελέτη AUGUSTUS, μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη με παραγοντικό σχεδιασμό 2 επί 2 ενέταξε 4.614 ασθενείς με MBKM οι οποίοι είχαν ΟΣΣ (43%) ή/και είχαν υποβληθεί σε PCI (56%). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με αναστολέα του P2Y12 (κλοπιδογρέλη: 90,3%) που συνταγογραφήθηκε σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο φροντίδας.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για έως και 14 ημέρες μετά το ΟΣΣ ή/και την PCI στη λήψη arixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως (2,5 mg δύο φορές ημερησίως, εάν ο ασθενής πληρούσε δύο ή περισσότερα κριτήρια για τη μείωση της δόσης. Το 4,2% έλαβε χαμηλότερη δόση) ή VKA και είτε ASA (81 mg μία φορά ημερησίως) είτε εικονικό φάρμακο. Η μέση ηλικία ήταν τα 69,9 έτη, το 94% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν είχε βαθμολογία CHA2DS2-VASc > 2, ενώ το 47% είχε βαθμολογία HAS-BLED > 3. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη VKA, το ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 56%, με το 32% του χρόνου χαμηλότερα από το TTR και το 12% υψηλότερα από το TTR.

Ο κύριος σκοπός της μελέτης AUGUSTUS ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας, με κύριο καταληκτικό σημείο τη μείζονα αιμορραγία κατά ISTH ή την ΚΣΜΜ αιμορραγία. Στη σύγκριση του arixaban έναντι του VKA, το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH ή της ΚΣΜΜ αιμορραγίας στον μήνα 6 παρουσιάστηκε σε 241 (10,5%) και 332 (14,7%) ασθενείς στο σκέλος arixaban και στο σκέλος VKA, αντίστοιχα (HR=0,69, 95% CI: 0,58, 0,82, αμφίπλευρο p<0,0001 για τη μη κατωτερότητα και p<0,0001 για την ανωτερότητα). Για τον VKA, πρόσθετες αναλύσεις με τη χρήση υποομάδων ανά TTR κατέδειξαν ότι το υψηλότερο ποσοστό αιμορραγιών συσχετιζόταν με το χαμηλότερο τεταρτημόριο του TTR. Το ποσοστό αιμορραγιών ήταν παρόμοιο μεταξύ του arixaban και του υψηλότερου τεταρτημορίου του TTR.

Στη σύγκριση ASA έναντι εικονικού φαρμάκου, το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας κατά ISTH ή της ΚΣΜΜ αιμορραγίας στον μήνα 6 παρουσιάστηκε σε 367 (16,1%) και σε 204 (9,0%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2.23, αμφίπλευρο p<0,0001).

Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με arixaban, μείζονα ή ΚΣΜΜ αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 157 (13,7%) και σε 84 (7,4%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με VKA, μείζονα ή ΚΣΜΜ αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 208 (18,5%) και σε 122 (10,8%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Οι άλλες επιδράσεις της θεραπείας αξιολογήθηκαν ως δευτερεύον σκοπός της μελέτης, με σύνθετα καταληκτικά σημεία.

Στη σύγκριση του arixaban έναντι του VKA, το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή της νέας νοσηλείας παρουσιάστηκε σε 541 (23,5%) και σε 632 (27,4%) ασθενείς στο σκέλος arixaban και στο

σκέλος VKA, αντίστοιχα. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή του ισχαιμικού επεισοδίου (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση της ενδοπρόθεσης ή επείγουσα επαναγγείωση) παρουσιάστηκε σε 170 (7,4%) και 182 (7,9%) ασθενείς στο σκέλος arixaban και στο σκέλος VKA, αντίστοιχα.

Στη σύγκριση του ASA έναντι του εικονικού φαρμάκου, το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή της νέας νοσηλείας παρουσιάστηκε σε 604 (26,2%) και σε 569 (24,7%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή του ισχαιμικού επεισοδίου (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση της ενδοπρόθεσης ή επείγουσα επαναγγείωση) παρουσιάστηκε σε 163 (7,1%) και σε 189 (8,2%) ασθενείς στο σκέλος ASA και στο σκέλος εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

#### Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή

Η μελέτη EMANATE, μια πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, συμπεριέλαβε 1.500 ασθενείς οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για λιγότερες από 48 ώρες και είχε προγραμματιστεί να υποβληθούν σε καρδιομετατροπή για MBKM. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε arixaban ή ηπαρίνη και/ή VKA για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Πραγματοποιήθηκε ηλεκτρική και/ή φαρμακολογική καρδιομετατροπή μετά από τουλάχιστον 5 δόσεις arixaban 5 mg δύο φορές ημερησίως [ή 2,5 mg δύο φορές ημερησίως σε επιλεγμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)] ή τουλάχιστον 2 ώρες μετά από δόση φόρτισης 10 mg [ή δόση φόρτισης 5 mg σε επιλεγμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)], εάν απαιτείται πρωιμότερη καρδιομετατροπή. Στην ομάδα του arixaban, 342 ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης (331 ασθενείς έλαβαν τη δόση των 10 mg και 11 ασθενείς έλαβαν τη δόση των 5 mg).

Δεν παρουσιάστηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (0%) στην ομάδα του arixaban (n = 753), ενώ παρουσιάστηκαν 6 (0,80%) αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA [n = 747, σχετικός κίνδυνος (RR) 0,00, 95% CI 0,00, 0,64]. Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας προκλήθηκε σε 2 ασθενείς (0,27%) στην ομάδα του arixaban και σε 1 ασθενή (0,13%) στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα συστηματικής εμβολής.

Συμβάντα μείζονος αιμορραγίας και κλινικά σημαντικής μη μείζονος (ΚΣΜΜ) αιμορραγίας προκλήθηκαν σε 3 (0,41%) και 11 (1,50%) ασθενείς, αντίστοιχα, στην ομάδα του arixaban, σε σύγκριση με 6 (0,83%) και 13 (1,80%) ασθενείς στην ομάδα ηπαρίνης και/ή VKA.

Αυτή η διερευνητική μελέτη κατέδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μεταξύ των ομάδων θεραπείας με arixaban και ηπαρίνη και/ή VKA, στο πλαίσιο της καρδιομετατροπής.

#### Θεραπεία της ΕΒΦΘ, θεραπεία της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (θεραπεία ΦΘΕ)

Το κλινικό πρόγραμμα (AMPLIFY: arixaban έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης, AMPLIFY-EXT: arixaban έναντι εικονικού φαρμάκου) σχεδιάστηκε ώστε να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του arixaban για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ (AMPLIFY), και για την παρατεταμένη θεραπεία για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από 6 έως 12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής για ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ (AMPLIFY-EXT). Και οι δύο μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλές, πολυεθνικές δοκιμές σε ασθενείς με συμπτωματική εγγύς ΕΒΦΘ ή συμπτωματική ΠΕ. Όλα τα κύρια καταληκτικά σημεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη, τυφλοποιημένη επιτροπή.

#### ΜΕΛΕΤΗ AMPLIFY

Στη μελέτη AMPLIFY συνολικά 5.395 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με arixaban 10 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από arixaban 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες, ή σε θεραπεία με ενοξαπαρίνη 1 mg/kg χορηγούμενη υποδόρια δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 5 ημέρες (μέχρι INR  $\geq$  2) και βαρφαρίνη (επιθυμητό εύρος INR 2,0-3,0) χορηγούμενη από στόματος για 6 μήνες.

Η μέση ηλικία ήταν τα 56,9 έτη και το 89,8% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε απρόκλητα επεισόδια ΦΘΕ.



Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη βαρφαρίνης, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (INR 2,0-3,0) ήταν 60,9. Το αrixaban έδειξε να μειώνει τα ποσοστά υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ ή θανάτου σχετιζόμενου με ΦΘΕ σε όλα τα διαφορετικά επίπεδα του TTR του κέντρου. Εντός του υψηλότερου τεταρτημόριου του TTR σύμφωνα με το κέντρο, η αναλογία κινδύνου για το αrixaban έναντι ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ήταν 0,79 (95% CI, 0,39, 1,61).

Στη μελέτη, το αrixaban καταδείχθηκε ως μη κατώτερο της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης στο συνδυασμένο κύριο καταληκτικό σημείο τεκμηριωμένης υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ (μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ ή μη θανατηφόρος ΠΕ) ή σχετιζόμενου με ΦΘΕ θανάτου (βλ. Πίνακα 10).

**Πίνακας 10: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στη Μελέτη AMPLIFY**

	<b>Αrixaban N=2.609 n (%)</b>	<b>Ενοξαπαρίνη/Βαρφαρίνη N=2.635 n (%)</b>	<b>Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)</b>
ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
ΕΒΦΘ	20 (0,7)	33 (1,2)	
ΠΕ	27 (1,0)	23 (0,9)	
Θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ΦΘΕ ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
ΦΘΕ, θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ ή μείζων αιμορραγία	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

\* Μη κατώτερο σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη (τιμή p <0,0001)

Η αποτελεσματικότητα του αrixaban στην αρχική θεραπεία της ΦΘΕ ήταν σταθερή μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία για ΠΕ [σχετικός κίνδυνος 0,9, 95% CI (0,5, 1,6)] ή ΕΒΦΘ [σχετικός κίνδυνος 0,8, 95% CI (0,5, 1,3)]. Η αποτελεσματικότητα σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων ηλικίας, φύλου, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), νεφρικής λειτουργίας, έκτασης του δείκτη ΠΕ, θέσης του θρόμβου ΕΒΦΘ και προηγούμενης παρεντερικής χρήσης ηπαρίνης, ήταν γενικά σταθερή.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία. Στη μελέτη, το αrixaban ήταν στατιστικά ανώτερο της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας [σχετικός κίνδυνος 0,31, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (0,17, 0,55), τιμή P <0,0001] (βλ. Πίνακα 11).

**Πίνακας 11: Αποτελέσματα ως προς την Αιμορραγία στη Μελέτη AMPLIFY**

	<b>Αrixaban N=2.676 n (%)</b>	<b>Ενοξαπαρίνη/Βαρφαρίνη N=2.689 n (%)</b>	<b>Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)</b>
Μείζων	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Μείζων + ΚΣΜΜ	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)

Ελάσσων	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Όλες	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Τα ποσοστά τεκμηριωμένης μείζονος αιμορραγίας και ΚΣΜΜ αιμορραγίας σε οποιοδήποτε ανατομικό σημείο ήταν γενικά χαμηλότερα στην ομάδα του arixaban σε σύγκριση με την ομάδα της ενοξαπαρίνης/βαρφαρίνης. Τεκμηριωμένη μείζων αιμορραγία από το γαστρεντερικό κατά ISTH παρουσιάστηκε σε 6 (0,2%) ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με arixaban και σε 17 (0,6%) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ενοξαπαρίνη/βαρφαρίνη.

#### ΜΕΛΕΤΗ AMPLIFY-EXT

Στη μελέτη AMPLIFY-EXT συνολικά 2.482 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με arixaban 2,5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως, arixaban 5 mg χορηγούμενα από στόματος δύο φορές ημερησίως ή με εικονικό φάρμακο για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση 6 έως 12 μηνών αρχικής αντιπηκτικής αγωγής. Από αυτούς, 836 ασθενείς (33,7%) συμμετείχαν στη μελέτη AMPLIFY πριν την εγγραφή τους στη μελέτη AMPLIFY-EXT.

Η μέση ηλικία ήταν 56,7 έτη και το 91,7% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε απρόκλητα επεισόδια ΦΘΕ.

Στη μελέτη, και οι δύο δόσεις arixaban ήταν στατιστικά ανώτερες του εικονικού φαρμάκου ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο συμπτωματικής υποτροπιάζουσας ΦΘΕ (μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ ή μη θανατηφόρος ΠΕ) ή θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας (βλ. Πίνακα 12).

**Πίνακας 12: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στη Μελέτη AMPLIFY-EXT**

	Arixaban	Arixaban	Εικονικό φάρμακο	Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Arix 2,5 mg έναντι Εικονικού φαρμάκου	Arix 5,0 mg έναντι Εικονικού φαρμάκου
	n (%)				
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11, 0,33) <sup>‡</sup>
ΕΒΦΘ*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ΠΕ*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή θάνατος σχετιζόμενος με καρδιαγγειακή νόσο	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Μη θανατηφόρος ΕΒΦΘ†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)

Μη θανατηφόρος ΠΕ†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Θάνατος σχετιζόμενος με ΦΘΕ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

‡ Τιμή  $p < 0,0001$

\*Για ασθενείς με περισσότερα από ένα συμβάντα να συμβάλλουν στο σύνθετο καταληκτικό σημείο, αναφέρθηκε μόνο το πρώτο συμβάν (π.χ. εάν ένας συμμετέχων παρουσίασε ΕΒΦΘ και στη συνέχεια ΠΕ, αναφέρθηκε μόνο η ΕΒΦΘ)

†Κάθε συμμετέχων μεμονωμένα μπορούσε να παρουσιάσει περισσότερα από ένα συμβάντα και να αντιπροσωπευθεί και στις δύο ταξινομήσεις

Η αποτελεσματικότητα του αrixaban στην πρόληψη υποτροπής μιας ΦΘΕ διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων ηλικίας, φύλου, ΔΜΣ και νεφρικής λειτουργίας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζων αιμορραγία στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Στη μελέτη, η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας και για τις δύο δόσεις αrixaban δεν ήταν στατιστικά διαφορετική από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μείζονος αιμορραγίας + ΚΣΜΜ, ελάσσονος αιμορραγίας και όλων των αιμορραγιών μεταξύ των ομάδων αrixaban 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 13).

**Πίνακας 13: Αποτελέσματα ως προς την Αιμορραγία στη Μελέτη AMPLIFY-EXT**

	Αrixaban		Εικονικό φάρμακο (N=826)	Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		Αrix 2,5 mg έναντι Εικονικού φαρμάκου	Αrix 5,0 mg έναντι Εικονικού φαρμάκου
		n (%)			
Μείζων	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Μείζων + ΚΣΜΜ	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Ελάσσων	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Όλες	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Τεκμηριωμένη αιμορραγία από το γαστρεντερικό κατά ISTH παρουσιάστηκε σε 1 (0,1%) ασθενή που έλαβε θεραπεία με αrixaban στη δόση των 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε κανέναν ασθενή στη δόση των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως και σε 1 (0,1%) ασθενή που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με προϊόν αναφοράς που περιέχει αrixaban σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη φλεβική και την αρτηριακή εμβολή και θρόμβωση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του arifaxaban είναι περίπου 50% για δόσεις μέχρι 10 mg. Το arifaxaban απορροφάται γρήγορα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις ( $C_{max}$ ) να εμφανίζονται 3 έως 4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Η πρόσληψη με τροφή δεν επηρεάζει την AUC ή τη  $C_{max}$  του arifaxaban στη δόση των 10 mg. Το arifaxaban μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Το arifaxaban επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική με τις δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της έκθεσης για τις από του στόματος χορηγούμενες δόσεις μέχρι 10 mg. Σε δόσεις  $\geq 25$  mg το arifaxaban επιδεικνύει απορρόφηση που περιορίζεται από τη διάλυση με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα. Οι παράμετροι έκθεσης στο arifaxaban παρουσιάζουν χαμηλή έως μέτρια μεταβλητότητα, η οποία αποτυπώνεται στην μεταξύ των ασθενών και εντός των ασθενών μεταβλητότητα της τάξης του ~20% CV και ~30% CV, αντίστοιχα.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg arifaxaban ως εναιώρημα 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 ml νερού, η έκθεση στο φάρμακο ήταν συγκρίσιμη με την έκθεση μετά τη χορήγηση από το στόμα 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα 10 mg arifaxaban υπό μορφή 2 θρυμματισμένων δισκίων των 5 mg σε 30 g πολτού μήλου, οι τιμές  $C_{max}$  και AUC ήταν 21% και 16% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση 2 ολόκληρων δισκίων των 5 mg. Η μείωση της έκθεσης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Μετά τη χορήγηση ενός θρυμματισμένου δισκίου arifaxaban των 5 mg ως εναιώρημα σε 60 ml G5W μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, η έκθεση ήταν παρόμοια με την έκθεση που παρατηρήθηκε σε άλλες κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή υγιών ατόμων που έλαβαν από το στόμα εφάπαξ δόση 5 mg arifaxaban υπό μορφή δισκίου.

Δεδομένου του προβλέψιμου, αναλογικού με τη δόση, φαρμακοκινητικού προφίλ του arifaxaban, τα αποτελέσματα βιοδιαθεσιμότητας από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί ισχύουν στις χαμηλότερες δόσεις arifaxaban.

### Κατανομή

Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι περίπου 87%. Ο όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) είναι περίπου 21 λίτρα.

### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αποβολή του arifaxaban γίνεται μέσω πολλών οδών. Από τη δόση του arifaxaban που χορηγείται στον άνθρωπο, το 25% περίπου ανιχνεύτηκε υπό τη μορφή μεταβολιτών, με την πλειονότητα να ανιχνεύεται στα κόπρανα. Η νεφρική απέκκριση του arifaxaban ευθύνεται για το 27% περίπου της συνολικής κάθαρσης. Παρατηρήθηκε η επιπλέον συμβολή της έκκρισης μέσω των χοληφόρων και της άμεσης εντερικής απέκκρισης σε κλινικές και μη κλινικές μελέτες, αντίστοιχα.

Το arifaxaban έχει συνολική κάθαρση περίπου 3,3 L/ώρα και ημίσεια ζωή 12 ωρών περίπου.

Η Ο-απομεθυλίωση και η υδροξυλίωση στην 3-οξο-πιπεριδινύλο ρίζα αποτελούν τις κύριες τοποθεσίες βιομετατροπής. Το arifaxaban μεταβολίζεται κυρίως μέσω των CYP3A4/5 με μικρή συμμετοχή από τα CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 και 2J2. Το αμετάβλητο arifaxaban αποτελεί το βασικό σχετικό με τη δραστική ουσία συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα, χωρίς την παρουσία ενεργών κυκλοφορούντων μεταβολιτών. Το arifaxaban είναι ένα υπόστρωμα μεταφορικών πρωτεϊνών, P-gp και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

### Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (μεγαλύτεροι των 65 ετών) παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από τους νεότερους ασθενείς, με μέσες τιμές AUC υψηλότερες κατά 32% περίπου και καμία διαφορά στη  $C_{max}$ .

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν φάνηκε καμία επίπτωση της εξασθενημένης νεφρικής λειτουργίας στη μέγιστη συγκέντρωση του arixaban. Φάνηκε μία αύξηση στην έκθεση στο arixaban σχετιζόμενη με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως μετρήθηκε μέσω της κάθαρσης της κρεατινίνης. Σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 51 – 80 mL/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 50 mL/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15 – 29 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις του arixaban στο πλάσμα (AUC) αυξήθηκαν κατά 16, 29 και 44%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του arixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του FXa.

Σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η AUC του arixaban αυξήθηκε κατά 36% όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση arixaban 5 mg αμέσως μετά την αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με αυτό που έχει παρατηρηθεί σε άτομα με κανονική νεφρική λειτουργία. Η αιμοκάθαρση μείωσε την AUC του arixaban κατά 14% σε αυτά τα άτομα με ESRD, όταν ξεκίνησε δύο ώρες μετά από την χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης arixaban 5 mg, που αντιστοιχεί σε κάθαρση του arixaban 18 mL/λεπτό. Ως εκ τούτου, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης υπερδοσολογίας με arixaban.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη όπου συγκρίθηκαν 8 άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child-Pugh A 5 (n = 6) και βαθμός 6 (n = 2), και 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, βαθμός Child Pugh B 7 (n = 6) και βαθμός 8 (n = 2), με 16 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική εφάπαξ δόσης του arixaban 5 mg δεν άλλαξαν σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Οι αλλαγές στη δράση κατά του Παράγοντα Xa και το INR ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ατόμων με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και των υγιών ατόμων.

### Φύλο

Η έκθεση στο arixaban ήταν περίπου 18% υψηλότερη σε γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.

### Εθνική καταγωγή και φυλή

Τα αποτελέσματα όλων των μελετών φάσης I δεν έδειξαν καμία ευδιάκριτη διαφορά στη φαρμακοκινητική του arixaban μεταξύ Λευκών/Κauκάσιων, Ασιατών και Έγχρωμων/Αφρο-Αμερικάνων υποκειμένων. Τα αποτελέσματα μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε επίπεδο πληθυσμού ασθενών που έλαβαν arixaban ήταν γενικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα της φάσης I.

### Σωματικό βάρος

Συγκριτικά με την έκθεση ατόμων με σωματικό βάρος 65 έως 85 kg σε arixaban, το σωματικό βάρος > 120 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου χαμηλότερη έκθεση και το σωματικό βάρος < 50 kg συσχετίστηκε με 30% περίπου υψηλότερη έκθεση.

### Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του arixaban στο πλάσμα και πολλά φαρμακοδυναμικά καταληκτικά σημεία (δράση κατά του FXa, INR, PT, aPTT) έχουν αξιολογηθεί μετά από τη χορήγηση ευρέος φάσματος δόσεων (0.5 – 50 mg). Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του arixaban στο πλάσμα και της δράσης κατά του Παράγοντα Xa περιγράφηκε καλύτερα μέσω ενός γραμμικού μοντέλου. Η PK/PD σχέση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ήταν σύμφωνη με αυτή που παρουσίασαν τα υγιή υποκείμενα.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, γονιμότητας και ανάπτυξη κατά την εμβρυϊκή φάση και τοξικότητα σε εφήβους.

Οι κυριότερες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν εκείνες που σχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική δράση του arixaban στις παραμέτρους πήξης

του αίματος. Στις μελέτες τοξικότητας βρέθηκε μικρή έως καμία τάση αιμορραγίας. Ωστόσο, δεδομένου ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε χαμηλότερη ευαισθησία των μη κλινικών ειδών σε σχέση με τον άνθρωπο, το αποτέλεσμα αυτό πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, όταν επεκτείνεται στον άνθρωπο.

Στο γάλα αρουραίων βρέθηκε υψηλή αναλογία γάλακτος – μητρικού πλάσματος (κατά προσέγγιση  $C_{max}$  8, κατά προσέγγιση AUC 30), πιθανά λόγω της ενεργητικής μεταφοράς μέσα στο γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου:

Lactose monohydrate  
Cellulose, microcrystalline  
Croscarmellose sodium  
Sodium laurylsulfate  
Magnesium stearate

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Hypromellose  
Hydroxypropylcellulose  
Macrogol 6000  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide yellow (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Alu-PVC/PVdC κυψέλες των 10, 12, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100, 168, 180 και 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Alu-PVC/PVdC διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης των 20 x 1, 60 x 1, 100 x 1 και 168 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

HDPE/PP φιάλες των 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Veronškova ulica 57  
SI-1000 Ljubljana  
Σλοβενία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

93577/12-10-2021

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Οκτωβρίου 2021

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**