КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бловарак 5 mg филмирани таблетки

Blovarak 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg апиксабан.

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка от 5 mg съдържа 1,68 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4). За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Продълговати, двойноизпъкнали, розови филмирани таблетки с дължина 9,9 – 10,3 mm и ширина 4,9 – 5,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (non-valvular atrial fibrillation, NVAF), с един или повече рискови фактори, напр. като предходен инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА); възраст ≥ 75 години; хипертония; захарен диабет; симптоматична сърдечна недостатъчност (клас по NYHA ≥ II).

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидив на ДВТ и БЕ при възрастни (вж. точка 4.4 относно хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ).

Педиатрична популация

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 годишна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF)

Препоръчителната доза апиксабан е 5 mg, приемана перорално два пъти дневно.

Намаляване на дозата
Препоръчителната доза апиксабан е 2,5 mg, приемана перорално два пъти дневно при пациенти с NVAF и поне две от следните характеристики: възраст ≥ 80 години, телесно тегло ≤ 60 kg или серумен
креатинин ≥ 1,5 mg/dl (133 микромола/l).

Лечението трябва да продължи дългосрочно.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидив на ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни
Препоръчителната доза апиксабан за лечение на остра ДВТ и лечение на БЕ е 10 mg, приемана перорално два пъти дневно през първите 7 дни, последвани от 5 mg, приемани перорално два пъти дневно. Съгласно наличните медицински ръководства кратката продължителност на лечението (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на преходни рискови фактори (напр. скорошна операция, травма, имобилизация).

Препоръчителната доза апиксабан за профилактика на рецидив на ДВТ и БЕ е 2,5 mg, приемана перорално два пъти дневно. Когато е показана профилактика на рецидивиращи на ДВТ и БЕ, дозата от 2,5 mg два пъти дневно трябва да започне след завършване на 6-месечен курс на лечение с апиксабан 5 mg два пъти дневно или с друг антикоагулант, както е посочено в Таблица 1 по-долу (вж. също точка 5.1).

Таблица 1: Препоръки за дозиране (VTEt)

	Схема на дозиране	Максимална дневна доза
Лечение на ДВТ или БЕ	10 mg два пъти дневно през първите 7 дни	20 mg
	последвано от 5 mg два пъти дневно	10 mg
Профилактика на рецидив на ДВТ и/или БЕ след завършване на 6 месечен курс на лечение на ДВТ или БЕ	2,5 mg два пъти дневно	5 mg

Продължителността на цялостното лечение трябва да се определя индивидуално след внимателна оценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4).

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти
Лечението с апиксабан при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 годишна възраст трябва да се започне след най-малко 5 дни след първоначалната парентерална антикоагулантна терапия (вж. точка 5.1).

Лечението с апиксабан при педиатрични пациенти се основава на дозиране според телесното тегло. Препоръчителната доза апиксабан при педиатрични пациенти с тегло ≥ 35 kg е показана в Таблица 2.

Таблица 2: Препоръчителна доза за лечение на ВТЕ и предотвратяване на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти с тегло ≥ 35 kg (след първоначална парентерална антикоагулация)

	Дни 1 – 7		Ден 8 и след това	
Телесно тегло (kg)	Схема на дозиране	Максимална дневна доза	Схема на дозиране	Максимална дневна доза
≥ 35	10 mg два пъти дневно	20 mg	5 mg два пъти дневно	10 mg

За педиатрични пациенти с телесно тегло < 35 kg е налична друга лекарствена форма/количество на активното вещество в дозова единица.

Съгласно ръководствата за лечение на ВТЕ при педиатричната популация продължителността на общото лечение трябва да се определя индивидуално след внимателна оценка на ползата от лечението и риска от кървене (вж. точка 4.4).

Пропусната доза при възрастни и педиатрични пациенти
Пропусната сутрешна доза трябва да бъде приета незабавно след като се забележи, че е пропуснато, като може да бъде приета заедно с вечерната доза. Пропусната вечерна доза може да се приеме само през същата вечер; пациентът не трябва да приема две дози на следващата сутрин. Пациентът трябва да продължи приема на обичайната доза два пъти дневно съгласно препоръката на следващия ден.

Преминаване от едно лечение към друго
Преминаването от парентерални антикоагуланти към Бловарак (и обратно) може да се извърши при следващата планирана доза (вж. точка 4.5). Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно.

Преминаване от лечение с антагонисти на витамин K (Vitamin K antagonist, VKA) към Бловарак
При преминаване на пациенти от лечение с антагонисти на витамин K (VKA) към Бловарак, лечението с варфарин или друг VKA трябва да се преустанови и Бловарак да се започне, когато международното нормализирано съотношение (INR) е < 2.

Преминаване от Бловарак към лечение с VKA
При преминаване на пациенти от Бловарак към лечение с VKA, приложението на Бловарак трябва да продължи поне 2 дни след започване на лечението с VKA. След 2 дни на съвместно приложение на Бловарак с лечение с VKA, INR трябва да се измери преди следващата планирана доза Бловарак. Съпътстващото приложение на Бловарак и лечение с VKA трябва да продължи, докато INR стане ≥ 2.

Липсват данни при педиатрични пациенти.

Старческа възраст
VTEt – не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

NVAF – не се налага корекция на дозата, освен ако не са изпълнени критериите за намаляване на дозата (вж. *„Намаляване на дозата“* в началото на точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Възрастни пациенти

При възрастни пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане се прилагат следните препоръки:

– за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt), не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

– за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и серумен креатинин
> 1,5 mg/dl (133 микромола/l) на възраст ≥ 80 години или с телесно тегло ≤ 60 kg, е необходимо намаляване на дозата (вж. по-горе подзаглавието „Намаляване на дозата“). Не се налага корекция на дозата при липса на други критерии за намаляване на дозата (възраст, телесно тегло) (вж. точка 5.2).

При възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 – 29 ml/min) се прилагат следните препоръки (вж. точки 4.4 и 5.2):

– апиксабан трябва да се прилага с повишено внимание за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt);

– за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF пациентите трябва да получават по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно.

Апиксабан не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или при пациенти на диализа, тъй като липсва клиничен опит (вж. точки 4.4 и 5.2).
Педиатрична популация
Въз основа на данните при възрастни и ограничените данни при педиатрични пациенти (вж. точка 5.2) не се налага корекция на дозата при педиатрични пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Апиксабан не се препоръчва при педиатрични пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане
Употребата на Бловарак е противопоказана при възрастни пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва употребата му при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Трябва да се използва внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child Pugh A или B). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

При клиничните проучвания са били изключени пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST) > 2 пъти над горната граница на нормата (ГГН) или общ билирубин ≥ 1,5 пъти над ГГН. Поради това Бловарак трябва да се използва с повишено внимание при тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). Преди започване на Бловарак трябва да се проведе изследване на чернодробната функция.

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Телесно тегло
VTEt – не се налага корекция на дозата при възрастни (вж. точки 4.4 и 5.2).

NVAF – не се налага корекция на дозата, освен ако не са изпълнени критериите за намаляване на дозата (вж. *„Намаляване на дозата“* в началото на точка 4.2).

Приложението на апиксабан при педиатрични пациенти е по схема с фиксирана доза според телесното тегло (вж. точка 4.2).

Пол
Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти, подложени на катетърна аблация (NVAF)
Пациентите могат да продължат приема на апиксабан, докато са подложени на катетърна аблация (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Пациенти, подложени на кардиоверзия
Апиксабан може да се започне или да се продължи при възрастни пациенти с NVAF, при които може да е необходима кардиоверзия.

При пациенти, които преди това не са лекувани с антикоагуланти, трябва да се обмисли изключване на тромб в лявото предсърдие чрез образно изследване (напр. трансезофагеална ехокардиография (TEE) или компютърна томография (КТ)) преди кардиоверзия в съответствие с установените медицински ръководства.

При пациенти, които започват лечение с апиксабан, трябва да се прилагат 5 mg два пъти дневно в продължение на поне 2,5 дни (5 единични дози) преди кардиоверзия, за да се осигури адекватна антикоагулация (вж. точка 5.1). Дозировката трябва да се намали до 2,5 mg апиксабан, прилаган два пъти дневно в продължение на поне 2,5 дни (5 единични дози), ако пациентът отговаря на критериите за намаляване на дозата (вж. по-горе точките *„Намаляване на дозата“ и „Бъбречно увреждане“*).

Ако е необходима кардиоверзия, преди да могат да бъдат приложени 5 дози апиксабан, трябва да се приложи натоварваща доза от 10 mg, последвана от 5 mg два пъти дневно. Дозировката трябва да се намали до натоварваща доза от 5 mg, последвана от 2,5 mg два пъти дневно, ако

пациентът отговаря на критериите за намаляване на дозата (вж. по-горе точките „Намаляване на дозата“ и „Бъбречно увреждане“). Натоварващата доза трябва да се приложи най-малко 2 часа преди кардиоверзия (вж. точка 5.1).
При всички пациенти, подложени на кардиоверзия, предварително трябва да се потвърди, че пациентът е приемал апиксабан преди кардиоверзия, както е предписано. При вземането на решение за започване и продължителността на лечението трябва да се вземат предвид установените препоръки в ръководствата за антикоагулантно лечение при пациенти, подложени на кардиоверзия.

Пациенти с NVAF и остър коронарен синдром (acute coronary syndrome, ACS) и/или перкутанна коронарна интервенция (percutaneous coronary intervention, PCI)
Има ограничен опит с лечение с апиксабан в препоръчителната доза за пациенти с NVAF, когато се използва в комбинация с антитромбоцитни средства при пациенти с ACS и/или пациенти, подложени на PCI след постигане на хемостаза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Бловарак при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 годишна възраст не са установени при показания, различни от лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ. Липсват данни при новородени и за други показания (вж. също точка 5.1). Поради това Бловарак не се препоръчва за употреба при новородени и при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 годишна възраст при показания, различни от лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ.

Безопасността и ефикасността на Бловарак при деца и юноши на възраст под 18 годишна възраст не са установени за показанието профилактика на тромбоемболизъм. Наличните понастоящем данни относно профилактиката на тромбоемболизъм са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение при възрастни и педиатрични пациенти

Перорална употреба
Бловарак трябва да се поглъща с вода, със или без храна.

При пациенти, които не могат да поглъщат цели таблетки, таблетките Бловарак могат да се натрошат и разтворят във вода, или 5% воден разтвор на глюкоза (G5W), или ябълков сок, или да се смесят с ябълково пюре и веднага да се приемат перорално (вж. точка 5.2). Като алтернатива таблетките Бловарак могат да се натрошат и разтворят в 60 ml вода или G5W и веднага да се приложат чрез назогастрална сонда (вж. точка 5.2). Стритите таблетки Бловарак са стабилни във вода, G5W, ябълков сок и ябълково пюре до 4 часа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Клинично значимо активно кървене.
- Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 5.2).
- Лезия или състояние, които се оценява като значим рисков фактор за масивно кървене.

Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошно мозъчна или гръбначномозъчна травма, скорошна мозъчна, гръбначномозъчна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или подозирани езофагеални варици, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.

- Съпътстващо лечение с друг антикоагулант, напр. нефракциониран хепарин (НФХ), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарин (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, дабигатран етексилат и др.), освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение към друго (вж. точка 4.2), когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато НФХ се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизлив

Както и при другите антикоагуланти, пациентите, приемащи апиксабан, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене. Препоръчва се да се използва с повишено внимание при състояния с повишен риск от кръвоизлив. Приложението на апиксабан трябва да се преустанови, ако настъпи тежък кръвоизлив (вж. точки 4.8 и 4.9).

Въпреки че лечението с апиксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на анти-Фактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, когато информацията относно експозицията на апиксабан може да помогне при вземането на информирани клинични решения, напр. предозиране и спешна хирургична интервенция (вж. точка 5.1).

При възрастни е налично специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа), което антагонизира фармакодинамичния ефект на апиксабан. Безопасността и ефикасността му обаче не са установени при педиатрични пациенти (вижте кратката характеристика на продукта на андексанет алфа). Може да се обмисли трансфузия на прясно замразена плазма, приложение на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Липсва обаче клиничен опит с употребата на 4-факторни PCC продукти за обратно повлияване на кървенето при педиатрични и възрастни пациенти, получавали апиксабан.

Взаимодействие с други лекарствени продукти, които повлияват хемостазата

Съпътстващото лечение с други антикоагуланти е противопоказано поради повишения риск от кървене (вж. точка 4.3).

Съпътстващата употреба на апиксабан с антитромбоцитни средства повишава риска от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание, ако пациентите се лекуват едновременно със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратното захващане на

серотонин-норепинефрина (SNRI), или с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина.

След операция не се препоръчва съпътстващо приложение на други инхибитори на тромбоцитната агрегация с апиксабан (вж. точка 4.5).

При пациенти с предсърдно мъждене и състояния, които налагат моно- или двойна антитромбоцитна терапия, трябва да се направи внимателна оценка на потенциалните ползи спрямо потенциалните рискове, преди да се добави Бловарак към тази терапия.

В клинично проучване при възрастни пациенти с предсърдно мъждене съпътстващата употреба на ацетилсалицилова киселина (АСК) е повишило риска от масивно кървене при апиксабан от 1,8% на година на 3,4% на година и е повишило риска от кървене при варфарин от 2,7% на година на 4,6% на година. В това клинично проучване е имало ограничена (2,1%) употреба на съпътстваща двойна антитромбоцитна терапия (вж. точка 5.1).

В клинично проучване са включени пациенти с предсърдно мъждене с ACS и/или подложени на PCI и с планиран период на лечение от 6 месеца с P2Y12 инхибитор, със или без АСК, и перорален антикоагулант (апиксабан или VKA). Съпътстващата употреба на АСК повишава риска от масивно кървене по ISTH (Международно дружество по тромбоза и хемостаза, International Society of Thrombosis and Haemostasis) или CRNM (клинично значимо немасивно) кървене при пациенти, лекувани с апиксабан, от 16,4% на година на 33,1% на година (вж. точка 5.1).

В клинично проучване при високорискови пациенти след остър коронарен синдром без предсърдно мъждене, характеризиращи се с множество сърдечни и несърдечни съпътстващи заболявания, които са получавали АСК или комбинация от ацетилсалицилова киселина и клопидогрел, е съобщено за значително увеличен риск от масивно кървене по ISTH при апиксабан (5,13% на година) в сравнение с плацебо (2,04% на година).

В проучване CV185325 не се съобщава за клинично значими събития на кървене при 12-те педиатрични пациенти, лекувани съпътстващо с апиксабан и АСК ≤ 165 mg дневно.

Употреба на тромболитични средства за лечение на остър исхемичен инсулт

Съществува много ограничен опит с употребата на тромболитични средства за лечение на остър исхемичен инсулт при пациенти, на които е прилаган апиксабан (вж. точка 4.5).

Пациенти с протезирани сърдечни клапи

Безопасността и ефикасността на апиксабан не са проучени при пациенти с протезирани сърдечни клапи, със или без предсърдно мъждене. Поради това употребата на апиксабан не се препоръчва в такива ситуации.

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с протезирани сърдечни клапи; поради това употребата на апиксабан не се препоръчва.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащите перорални антикоагуланти (Direct acting Oral Anticoagulants, DOACs), включително апиксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при пациенти, които са тройно позитивни (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета 2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапия с антагонисти на витамин K.

Хирургични и инвазивни процедури

Апиксабан трябва да се преустанови най-малко 48 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с умерен или висок риск от кървене. Това включва интервенции, при които не може да се изключи вероятността от клинично значимо кървене или при които рискът от кървене би бил неприемлив.

Апиксабан трябва да се преустанови най-малко 24 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с нисък риск от кървене. Това включва интервенции, при които всяко кървене, което се появява, се очаква да бъде минимално, с некритична локализация или лесно контролируемо. Ако хирургичната или инвазивните процедури не могат да бъдат отложени, трябва да се подходи с нужното внимание, като се вземе предвид повишеният риск от кървене. Рискът от кървене трябва да се прецени спрямо спешността на интервенцията.

Апиксабан трябва да се възобнови след инвазивната процедура или хирургичната интервенция възможно най-скоро, при условие че клиничната ситуация позволява и е установена адекватна хемостаза (за кардиоверзия вижте точка 4.2).

При пациенти, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене, не се налага прекъсване на лечението с апиксабан (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Временно преустановяване

Преустановяването на антикоагуланти, включително апиксабан, поради активно кървене, елективна хирургия или инвазивни процедури, излага пациентите на повишен риск от тромбоза. Прекъсванията на терапията трябва да се избягват и ако антикоагулацията с апиксабан трябва временно да се преустанови по някаква причина, лечението трябва да се възобнови възможно най-скоро.

Спинална/епидурална анестезия или пункция

Когато се прилага невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или спинална/епидурална пункция, пациентите, лекувани с антитромботични средства за профилактика на тромбоемболични усложнения, са с повишен риск от развитие на епидурален или спинален хематом, който може да доведе до продължителна или постоянна парализа. Рискът от тези събития може да бъде повишен при използването на трайни епидурални катетри в постоперативния период или при съпътстващото приложение на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Трайните епидурални или интратекални катетри трябва да се отстранят най-малко 5 часа преди приема на първата доза апиксабан. Рискът може също да бъде повишен и при травматично или многократно епидурално или спинално пунктиране.

Пациентите трябва да бъдат често проследявани за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция или дисфункция на пикочния мехур). Ако се установи неврологично увреждане, е необходимо спешно диагностициране и лечение. Преди невроаксиална интервенция лекарят трябва да прецени потенциалната полза спрямо риска при пациенти, лекувани с антикоагуланти, или при пациенти, на които предстои антикоагулантно лечение за тромбопрофилактика.

Липсва клиничен опит от употребата на апиксабан при пациенти с трайни интратекални или епидурални катетри. В случай на такава необходимост и въз основа на основните фармакокинетични характеристики на апиксабан, трябва да се спазва интервал от 20 до 30 часа (т.е. 2 пъти полуживота) между последната доза апиксабан и отстраняването на катетъра, като поне една доза трябва да бъде пропусната преди отстраняването на катетъра. Следващата доза апиксабан може да се приложи най-малко 5 часа след отстраняването на катетъра. Както при всички нови антикоагулантни лекарствени продукти, опитът с невроаксиална блокада е ограничен и затова се препоръчва особено повишено внимание при употребата на апиксабан при наличие на невроаксиална блокада.

Липсват данни относно времето за поставяне или отстраняване на невроаксиален катетър при педиатрични пациенти, лекувани с апиксабан. В такива случаи прекратете апиксабан и обмислете приложение на краткодействащ парентерален антикоагулант.

Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, при които е необходимо извършване на тромболиза или белодробна емболектомия

Апиксабан не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или е възможно да бъдат подложени на тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на апиксабан не са установени при тези клинични ситуации.

Пациенти с активно раково заболяване

Пациентите с активно раково заболяване може да имат висок риск от събития както от венозен тромбоемболизъм, така и кървене. Когато апиксабан се обмисля за лечение на ДВТ или БЕ при пациенти с раково заболяване, трябва да се направи внимателна оценка на ползите спрямо рисковете (вж. също точка 4.3).

Пациенти с бъбречно увреждане

Възрастни пациенти
Ограничени клинични данни показват, че плазмените концентрации на апиксабан са повишени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 – 29 ml/min), което може да доведе до повишен риск от кървене. Апиксабан трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 – 29 ml/min) за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивираща ДВТ и БЕ (VTEt) (вж. точки 4.2 и 5.2).

За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF, пациентите с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15 – 29 ml/min) и пациентите със серумен

креатинин ≥ 1,5 mg/dl (133 микромола/l), на възраст ≥ 80 години или с телесно тегло ≤ 60 kg, трябва да получават по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

Апиксабан не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или при пациенти на диализа, тъй като липсва клиничен опит (вж. точки 4.2 и 5.2).

Педиатрични пациенти
Педиатрични пациенти с тежко бъбречно увреждане не са проучвани и поради това не трябва да получават апиксабан (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Повишаването на възрастта може да увеличи риска от кръвоизливи (вж. точка 5.2).
Също така съпътстващото приложение на апиксабан с АСК при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с повишено внимание поради потенциално по-висок риск от кървене.

Телесно тегло

При възрастни ниското телесно тегло (< 60 kg) може да увеличи риска от кръвоизливи (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Апиксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Необходимо е прилагането му с повишено внимание при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child Pugh A или B) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими ALT/AST > 2 пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин ≥ 1,5 пъти над горната граница на нормата са били изключени от клиничните проучвания. Поради това Бловарак трябва да се прилага с повишено внимание при тази популация (вж. точка 5.2). Преди започване на Бловарак трябва да се извърши изследване на чернодробната функция.

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Взаимодействие с инхибитори на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и на P-гликопротеин (P-gp)

Не се препоръчва употребата на апиксабан при пациенти на съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, например азолови антимикотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеазни инхибитори (например ритонавир). Тези лекарствени продукти могат да повишат експозицията на апиксабан до 2 пъти (вж. точка 4.5) или повече при наличие на допълнителни фактори, които увеличават експозицията на апиксабан (напр. тежко бъбречно увреждане).

Липсват клинични данни при педиатрични пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp (вж. точка 4.5).

Взаимодействие с индуктори на CYP3A4 и P-gp

Едновременната употреба на апиксабан с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може да доведе до около 50% понижение в експозицията на апиксабан. В клинично проучване при пациенти с предсърдно мъждене са наблюдавани намалена ефикасност и по-висок риск от кървене при съпътстващо приложение на апиксабан с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-gp в сравнение със самостоятелна употреба на апиксабан.

При пациенти на съпътстващо системно лечение с мощни индуктори на CYP3A4 и на P-gp се прилагат следните препоръки (вж. точка 4.5):

– апиксабан трябва да се прилага с повишено внимание за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ;

– апиксабан не трябва да се използва за лечение на ДВТ и лечение на БЕ, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана.

Липсват клинични данни при педиатрични пациенти на съпътстващо системно лечение с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (вж. точка 4.5).

Лабораторни показатели

Коагулационните показатели (например протромбиново време (PT), INR и активирано парциално тромбопластиново време (aPTT)) се повлияват според очакванията от механизма на действие на апиксабан. При очакваната терапевтична доза промените, наблюдавани в тези коагулационни показатели, са малки и във висока степен вариабилни (вж. точка 5.1).

Информация за помощните вещества

Бловарак съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, което по същество означава, че не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Съпътстващото приложение на апиксабан с кетоконазол (400 mg веднъж дневно), мощен инхибитор на CYP3A4 и на P-gp, води до 2 пъти по-висока средна AUC на апиксабан и 1,6 пъти по-висока средна Cmax на апиксабан.

Не се препоръчва употребата на апиксабан при пациенти, които получават съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp, например азолови антимикотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеазни инхибитори (например ритонавир) (вж. точка 4.4).

Очаква се активните вещества, които не се считат за мощни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp (например амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин, верапамил), да повишат в по-малка степен плазмените концентрации на апиксабан. Не се налага корекция на дозата на апиксабан, когато се прилага съпътстващо със средства, които не са мощни инхибитори на CYP3A4 и на P-gp. Например дилтиазем (360 mg веднъж дневно), смятан за умерен инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на P-gp, води до 1,4 пъти по-висока средна AUC и 1,3 пъти по-висока Cmax на апиксабан. Напроксен (500 mg, единична доза) – инхибитор на P-gp, но не на CYP3A4, води до 1,5 пъти по-висока средна AUC и 1,6 пъти по-висока Cmax на апиксабан. Кларитромицин (500 mg, два пъти дневно), инхибитор на P-gp и мощен инхибитор на CYP3A4, води до 1,6 пъти и 1,3 пъти по-висока средна AUC и C_{max} на апиксабан.

Индуктори на CYP3A4 и P-gp

Съпътстващото приложение на апиксабан и мощния индуктор на CYP3A4 и P-gp рифампицин води до около 54% понижаване на средната AUC и 42% понижаване на средната Cmax на апиксабан. Едновременната употреба на апиксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (например фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на апиксабан. Не е необходимо да се прави корекция на дозата на апиксабан при съпътстващо лечение с такива лекарствени продукти, но все пак при пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори на CYP3A4 и на P-gp, апиксабан трябва да се прилага с повишено внимание за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

Апиксабан не се препоръчва за лечение на ДВТ и БЕ при пациенти, на които се провежда съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-gp, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти, инхибитори на тромбоцитната агрегация, SSRI/SNRI и НСПВС

Поради повишения риск от кървене съпътстващото лечение с други антикоагуланти е противопоказано, освен при специфични обстоятелства на преминаване от едно антикоагулантно лечение към друго, когато нефракционирания хепарин (НФХ) се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато нефракционирания хепарин се прилага по време на катетърна аблация при предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

След комбинирано приложение на еноксапарин (40 mg единична доза) с апиксабан (5 mg единична доза) е наблюдаван адитивен ефект върху анти-Фактор Ха активността.

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при съпътстващо приложение на апиксабан с АСК 325 mg веднъж дневно.

Апиксабан, приложен съпътстващо с клопидогрел (75 mg веднъж дневно) или с комбинацията от клопидогрел 75 mg и АСК 162 mg веднъж дневно, или с празугрел (60 mg, последвано от 10 mg веднъж дневно) при изпитвания във фаза I, не е наблюдавано значимо удължаване на стандартното време на кървене или допълнително инхибиране на тромбоцитната агрегация в сравнение с прилагането на антитромбоцитни средства без апиксабан. Увеличенията в коагулационните показатели (PT, INR и aPTT) съответстват на ефектите на апиксабан самостоятелно.

Напроксен (500 mg), инхибитор на P-gp, води до 1,5 пъти по-висока средна AUC и 1,6 пъти по-висока Cmax на апиксабан. При апиксабан се наблюдават съответни повишения в коагулационните показатели. Не са наблюдавани промени по отношение на ефекта на напроксен върху индуцираната от арахидонова киселина тромбоцитна агрегация и не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след съпътстващо приложение на апиксабан и напроксен.

Въпреки тези находки е възможно при някои пациенти да се наблюдава по-изразен фармакодинамичен отговор, когато антитромбоцитни средства се прилагат съпътстващо с апиксабан. Апиксабан трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение със SSRI/SNRI, НСПВС, АСК и/или инхибитори на P2Y12, тъй като тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

Има ограничен опит от съпътстващото приложение с други инхибитори на тромбоцитната агрегация (като: GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, дипиридамол, декстран или сулфинпиразон) или тромболитични средства. Тъй като тези средства повишават риска от кървене, съпътстващото приложение на тези лекарствени продукти с апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.4).

В проучване CV185325 не са съобщени клинично значими събития на кървене при 12-те педиатрични пациенти, лекувани с апиксабан и АСК ≤ 165 mg дневно едновременно.

Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на апиксабан с атенолол или фамотидин. Едновременното приложение на апиксабан 10 mg с атенолол 100 mg не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на апиксабан.
При едновременно приложение на двата лекарствени продукта средните стойности на AUC и C_{max} на апиксабан са съответно с 15% и 18% по-ниски в сравнение със самостоятелното им приложение. Приложението на апиксабан 10 mg с фамотидин 40 mg не показва ефект върху AUC или C_{max} на апиксабан.

Ефект на апиксабан върху други лекарствени продукти

Проучвания *in vitro* с апиксабан не показват инхибиращ ефект върху активността на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (IC50 > 45 μM) и показват слаб

инхибиращ ефект върху активността на CYP2C19 (IC50 > 20 μM) при концентрации, които са значително по-високи от пиковите плазмени концентрации, наблюдавани при пациенти. Апиксабан не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 при концентрации до 20 μM. Поради това не се очаква апиксабан да промени метаболитния клирънс на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които се метаболизират чрез тези ензими. Апиксабан не е значим инхибитор на P-gp.

При проучвания, проведени при здрави доброволци, както е описано по-долу, апиксабан не повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин, напроксен или атенолол.

Дигоксин
Едновременното приложение на апиксабан (20 mg веднъж дневно) и дигоксин (0,25 mg веднъж дневно) – субстрат на P-gp, не повлиява AUC или Cmax на дигоксин. Ето защо апиксабан не инхибира P-gp медиирания транспорт на субстрата.

Напроксен
Едновременното приложение на еднократни дози апиксабан (10 mg) и напроксен (500 mg) – често използвано НСПВС, не показва никакъв ефект върху AUC или Cmax на напроксен.

Атенолол
Едновременното приложение на единична доза апиксабан (10 mg) и атенолол (100 mg) – често използван бета-блокер, не повлиява фармакокинетиката на атенолол.

Активен въглен
Прилагането на активен въглен намалява експозицията на апиксабан (вж. точка 4.9).

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при педиатричната популация. Посочените по-горе данни за взаимодействията са получени при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се вземат предвид при педиатричната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на апиксабан при бременни жени. Проучванията с животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на апиксабан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали апиксабан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните данни при животни показват екскреция на апиксабан в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачетата.

Необходимо е да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/да не се

започва лечение с апиксабан, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни, на които е прилаган апиксабан, не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бловарак не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

При възрастни безопасността на апиксабан е проучена в 7 клинични проучвания фаза III, включващи повече от 21 000 пациенти: повече от 5000 пациенти в проучванията за VTEp, и повече от 11 000 пациенти в проучванията за NVAF и повече от 4000 пациенти в проучванията за лечение на ВТЕ (VTEt), със средна обща експозиция съответно 20 дни, 1,7 години и 221 дни (вж. точка 5.1).

Чести нежелани реакции са кръвоизлив, кръвонасядане, епистаксис и хематом (вж. Таблица 3 за профила на нежеланите реакции и честотите по показание).

В проучванията за NVAF общата честота на нежеланите реакции, свързани с кървене при апиксабан, е 24,3% в проучването на апиксабан спрямо сравнение с варфарин и 9,6% в проучването с апиксабан в сравнение с ацетилсалицилова киселина. В проучването на апиксабан спрямо варфарин честотата на масивни гастроинтестинални кръвоизливи по ISTH (включително кървене от горния гастроинтестинален (ГИ) тракт, долния ГИ тракт и ректално кървене) при апиксабан е 0,76% на година. Честотата на масивно вътреочно кървене по ISTH при апиксабан е 0,18% на година.
В проучванията за VTEt общата честота на свързаните с кървене нежеланите реакции при прием на апиксабан, е 15,6% в проучването на апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин и 13,3% в проучването на апиксабан спрямо плацебо (вж. точка 5.1).

Табличен списък на нежеланите реакции
В Таблица 3 са представени нежеланите реакции, подредени по системо-органен клас и честота съгласно следната класификация: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) при възрастни за NVAF и VTEp или VTEt и при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 годишна възраст за VTEt и профилактика на рецидивиращ ВТЕ.

Честотите на нежеланите реакции, представени в Таблица 3 за педиатрични пациенти, са получени от проучване CV185325, при което те са получавали апиксабан за лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ.

Таблица 3: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	**Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (NVAF)**	**Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивираща ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти**	**Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18-годишна възраст.**
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Чести	Чести	Чести
Тромбоцитопения	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на имунната система			
Свръхчувствителност, алергичен оток и анафилаксия	Нечести	Нечести	Чести‡
Пруритус	Нечести	Нечести*	Чести
Ангиоедем	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система			
Мозъчен кръвоизлив†	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на очите			
Кръвоизлив в очите (включително кръвоизлив в конюнктивата)	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Съдови нарушения			
Кръвоизлив, хематом	Чести	Чести	Чести
Хипотония (включително процедурна хипотония)	Чести	Нечести	Чести
Интраабдоминален кръвоизлив	Нечести	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Епистаксис	Чести	Чести	Много чести
Хемоптиза	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Кръвоизлив в дихателните пътища	Редки	Редки	С неизвестна честота
Гастроинтестинални нарушения			

Системо-органен клас	**Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (NVAF)**	**Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивираща ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти**	**Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18-годишна възраст.**
Гадене	Чести	Чести	Чести
Гастроинтестинален кръвоизлив	Чести	Чести	С неизвестна честота
Хемороидален кръвоизлив	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Кръвоизлив от устата	Нечести	Чести	С неизвестна честота
Хематохезия	Нечести	Нечести	Чести
Ректален кръвоизлив, гингивално кървене	Чести	Чести	Чести
Ретроперитонеален кръвоизлив	Редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения			
Завишени показатели на чернодробната функция, завишени стойности на аспартат аминотрансфераза, завишени стойности на алкална фосфатаза в кръвта, завишени стойности на билирубин в кръвта	Нечести	Нечести	Чести
Завишени стойности на гама-глутамилтрансфераза	Чести	Чести	С неизвестна честота
Завишени стойности на аланин аминотрансфераза	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Кожен обрив	Нечести	Чести	Чести
Алопеция	Нечести	Нечести	Чести
Еритема мултиформе	Много редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Кожен васкулит	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Мускулна кръвоизлив	Редки	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Хематурия	Чести	Чести	Чести

Системо-органен клас	**Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (NVAF)**	**Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивираща ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти**	**Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18-годишна възраст.**
Нефропатия, свързана с антикоагуланти	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			
Абнормно вагинално кървене, урогенитален кръвоизлив	Нечести	Чести	Много чести§
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Кървене на мястото на приложение	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Изследвания			
Положителен резултат за окултна кръв	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Кръвонасядане	Чести	Чести	Чести
Постпроцедурен кръвоизлив (включително постпроцедурен хематом, ранев кръвоизлив, хематом на мястото на пункция на съд и кръвоизлив на мястото на катетър), ранева секреция, кръвоизлив на мястото на инцизия (включително хематом на мястото на инцизия), оперативен кръвоизлив	Нечести	Нечести	Чести
Травматичен кръвоизлив	Нечести	Нечести	С неизвестна честота

* Не са наблюдавани случаи на генерализиран пруритус в CV185057 (дългосрочна профилактика на ВТЕ)

† Терминът „мозъчен кръвоизлив“ обхваща всички вътречерепни или интраспинални кръвоизливи (т.е. хеморагичен инсулт или кръвоизливи в путамена, церебрален кръвоизлив, интравентрикуларни или субдурални кръвоизливи).

‡ Включва анафилактична реакция, лекарствена и друга свръхчувствителност.

§ Включва обилно менструално кървене, междуменструално кървене и вагинален кръвоизлив.

Употребата на апиксабан може да бъде свързана с повишен риск от окултно или явно кървене

от всяка тъкан или орган, което може да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта варират според локализацията и степента или обхвата на кървенето (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация
Безопасността на апиксабан е проучена в едно клинично проучване фаза I и 3 клинични проучвания фаза II/III, включващи 970 пациенти. От тези пациенти 568 пациенти са получили една или повече дози апиксабан със средна обща експозиция съответно 1, 24, 331 и 80 дни (вж. точка 5.1). Пациентите са получавали дози апиксабан, коригирани според телесното тегло, в подходяща за възрастта форма.
Като цяло профилът на безопасност на апиксабан при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18-годишна възраст е сходен с този при възрастни и по принцип е съпоставим в различните педиатрични възрастови групи.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при педиатрични пациенти са епистаксис и абнормно вагинално кървене (вж. Таблица 3 за профила на нежеланите реакции и честотите по показание).

При педиатрични пациенти епистаксис (много чести), абнормно вагинално кървене (много чести), свръхчувствителност и анафилаксия (чести), пруритус (чести), хипотония (чести), хематохезия (чести), повишени стойности на аспартат аминотрансфераза (чести), алопеция (чести) и постпроцедурно кървене (чести) се съобщават по-често, отколкото при възрастни, лекувани с апиксабан, но са били в същата категория по честота както при педиатричните пациенти в рамото на стандартно лечение (SOC). Единственото изключение е абнормното вагинално кървене, което се съобщаван като често при SOC. Във всички случаи с изключение на един, се съобщава за повишени стойности на чернодробните трансаминази при педиатрични пациенти, получаващи едновременна химиотерапия за подлежащо злокачествено заболяване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.
От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

България
Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)
Ул. „Дамян Груев“ № 8
1303, гр. София
Тел.: +359 2 8903 417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането на апиксабан може да доведе до повишен риск от кървене. В случай на хеморагични усложнения лечението трябва да се преустанови и източникът на кървене да се установи. Трябва да се обмисли започване на подходящо лечение, напр. хирургична хемостаза,

трансфузия на прясно замразена плазма или прилагане на неутрализиращо средство спрямо инхибиторите на Фактор Xa (вж. точка 4.4).

При контролирани клинични проучвания перорално приложеният апиксабан при здрави възрастни индивиди в дози до 50 mg дневно в продължение на 3 до 7 дни (25 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни или 50 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни) не води до клинично значими нежелани реакции.

При здрави възрастни индивиди прилагането на активен въглен 2 и 6 часа след прием на доза от 20 mg апиксабан намалява средната AUC на апиксабан съответно с 50% и 27% и не оказва влияние върху Cmax. При самостоятелно приложение на апиксабан среднят полуживот на апиксабан намалява от 13,4 часа до съответно 5,3 часа и 4,9 часа, когато активен въглен е приложен 2 и 6 часа след апиксабан. Следователно прилагането на активен въглен може да бъде полезно при овладяване на предозиране с апиксабан или при случайно поглъщане.

Хемодиализата понижава AUC на апиксабан с 14% при индивиди с терминален стадий на бъбречно заболяване (end-stage renal disease, ESRD), когато единична доза апиксабан 5 mg е приложена перорално. Поради това е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективен метод за овладяване на предозиране с апиксабан.

При възрастни в случаите, при които е необходимо неутрализиране на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неконтролирано кървене, е налично неутрализиращо средство спрямо инхибиторите на Фактор Xa (андексанет алфа) (вж. точка 4.4). Може също да се обсъди прилагане на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Обратимостта на фармакодинамичните ефекти на апиксабан, доказана чрез промени в теста за образуване на тромбин, е видима в края на инфузията и достига изходни стойности в рамките на 4 часа след началото на 30-минутна инфузия на 4-факторен PCC при здрави индивиди. Липсва обаче клиничен опит с употребата на 4-факторни PCC продукти за спиране на кървене при индивиди, които са получавали апиксабан. Понастоящем липсва опит с употребата на рекомбинантен фактор VIIa при индивиди, лекувани с апиксабан. Рекомбинантен фактор VIIa може да се приложи повторно и дозата да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето.

При педиатричната популация не е установено специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа), което антагонизира фармакодинамичния ефект на апиксабан (вж. кратката характеристика на продукта на андексанет алфа). Може да се обмисли също трансфузия на прясно замразена плазма или приложение на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa.

В случай на масивно кървене в зависимост от възможностите на място трябва да се обмисли консултация със специалист по коагулация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, директни инхибитори на Фактор Xa,

АТС код: B01AF02

Механизъм на действие

Апиксабан е мощен перорален, обратим, директен и високоселективен инхибитор на активното място на Фактор Ха. Той не се нуждае от антитромбин III за антитромботична активност. Апиксабан инхибира свободния и тромб-свързания Фактор Ха и протромбиназната активност. Апиксабан няма директен ефект върху тромбоцитната агрегация, но индиректно инхибира тромбоцитната агрегация, индуцирана от тромбин. Като инхибира Фактор Ха, апиксабан предотвратява образуването на тромбин и образуването на тромби. Предклинични проучвания на апиксабан при животински модели показват антитромботична ефикасност при профилактиката на артериална и венозна тромбоза при дози, които запазват хемостазата.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на апиксабан са отражение на механизма на действие (инхибиране на Фактор Ха). В резултат на инхибирането на Фактор Ха, апиксабан удължава коагулационните тестове като протромбиново време (PT), INR (международно нормализирано съотношение) и активирано парциално тромбопластиново време (aPTT). При възрастни промените, наблюдавани при тези коагулационни тестове при очакваната терапевтична доза, са малки и във висока степен вариабилни. Не се препоръчва използването им за оценка на фармакодинамичните ефекти на апиксабан. В теста за образуване на тромбин апиксабан намалява ендогенния тромбинов потенциал, който е мярка за образуването на тромбин в човешка плазма.

Апиксабан показва също и анти-Фактор Ха активност (АХА), както се вижда от понижението на ензимната активност на Фактор Ха при използване на различни търговски китове за определяне на анти-Фактор Ха активност, като резултатите се различават между отделните китове. Данни от клинични проучвания при възрастни са налични само за хромогенния тест Rotachrom® Heparin. Анти-Фактор Ха активността показва тясна директна линейна връзка с плазмената концентрация на апиксабан, като достига максимални стойности по време на пиковите плазмени концентрации на апиксабан. Зависимостта между плазмената концентрация на апиксабан и анти-Фактор Ха активността е приблизително линейна в широк дозов диапазон на апиксабан. Резултатите от педиатрични проучвания с апиксабан показват, че линейната връзка между концентрацията на апиксабан и АХА е съпоставима с вече документираната връзка при възрастни. Това подкрепя документирания механизъм на действие на апиксабан като селективен инхибитор на Фактор Ха.
Таблица 4 по-долу показва прогнозираната експозиция и анти-Фактор Ха активност в стационарно състояние за всяко от показанията при възрастни. При пациенти с неклапно предсърдно мъждене, приемащи апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм, резултатите показват флуктуация между пиковите и най-ниските нива, по-малка от 1,7 пъти. При пациенти, приемащи апиксабан за лечение на ДВТ и БЕ или профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ, резултатите показват флуктуация между пиковите и най-ниските нива, по-малка от 2,2 пъти.

Таблица 4: Прогнозирана експозиция и анти-Фактор Ха активност на апиксабан в стационарно състояние

	Апикс. Cmax (ng/ml)	**Апикс. Cmin (ng/ml)**	**Апикс. анти-Фактор Ха активност макс. (IU/ml)**	**Апикс. анти-Фактор Ха активност мин. (IU/ml)**
	Медиана [5-и, 95-и персентил]			
Профилактика на инсулт и системен емболизъм: NVAF				
2,5 mg два пъти дневно*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg два пъти дневно	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)				
2,5 mg два пъти дневно	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg два пъти дневно	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg два пъти дневно	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Популация с коригирана доза въз основа на 2 от 3 критерия за намаляване на дозата в проучването ARISTOTLE.

Въпреки че лечението с апиксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на анти-Фактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, когато информацията относно експозицията на апиксабан може да помогне при вземането на информирани клинични решения, напр. предозиране и спешна хирургична интервенция.

Педиатрична популация

В педиатричните проучвания с апиксабан е използван анализът STA® Liquid Anti-Xa apixaban. Резултатите от тези проучвания показват, че линейната връзка между концентрацията на апиксабан и анти-Фактор Ха активността (АХА) е съпоставима с документираната преди това връзка при възрастни. Това подкрепя документирания механизъм на действие на апиксабан като селективен инхибитор на Фактор Ха.

В рамките на групата с телесно тегло от 9 до ≥ 35 kg в проучване CV185155 средната геометрична стойност (%CV) на минималната АХА и максималната АХА варира между 27,1 (22,2) ng/ml и 71,9 (17,3) ng/ml, съответстващо на средната геометрична стойност (%CV) на Cminss и Cmaxss 30,3 (22) ng/ml и 80,8 (16,8) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно.

В рамките на групата с телесно тегло от 6 до ≥ 35 kg в проучване CV185362 средната геометрична стойност (%CV) на минималната АХА и максималната АХА варира между 67,1

(30,2) ng/ml и 213 (41,7) ng/ml, съответстващо на средната геометрична стойност (%CV) на Cminss и Cmaxss 71,3 (61,3) ng/ml и 230 (39,5) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 5 mg два пъти дневно.

В групите по телесно тегло от 6 до ≥ 35 kg в проучване CV185325 геометричната средна стойност (%CV) на Минимална АХА и максимална АХА варира между 47,1 (57,2) ng/ml и 146 (40,2) ng/ml, съответстващи на геометрична средна стойност (%CV) на Cminss и Cmaxss 50 (54,5) ng/ml и 144 (36,9) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА с използване на педиатричния режим на дозиране, са сравними с наблюдаваните при възрастни, които са получавали доза апиксабан 5 mg два пъти дневно.

Прогнозираната експозиция в стационарно състояние и анти-Фактор Ха активността за педиатричните проучвания предполагат, че флуктуацията на концентрациите на апиксабан от пикова до най-ниска концентрация в стационарно състояние и на нивата на АХА е приблизително 3-кратна (мин., макс.: 2,65 – 3,22) в общата популация.

Клинична ефикасност и безопасност

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF)
В клиничната програма са рандомизирани общо 23 799 възрастни пациенти (ARISTOTLE: апиксабан спрямо варфарин, AVERROES: апиксабан спрямо АСК), включително 11 927, рандомизирани на апиксабан. Програмата е разработена с цел да докаже ефикасността и безопасността на апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) и един или повече допълнителни рискови фактори, като:

- предшестващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА)
- възраст ≥ 75 години
- хипертония
- захарен диабет
- симптоматична сърдечна недостатъчност (клас по NYHA ≥ II)

Проучване ARISTOTLE
В проучването ARISTOTLE са рандомизирани общо 18 201 възрастни пациенти на двойно-сляпа терапия с апиксабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти [4,7%], вж. точка 4.2) или варфарин (целеви диапазон на INR 2,0 – 3,0), като пациентите са експонирани на изследваното активно вещество средно 20 месеца. Средната възраст е 69,1 години, средният резултат по CHADS2 скор е 2,1, а 18,9% от пациентите са имали предшестващ инсулт или ТИА.

В проучването апиксабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за профилактика на инсулт (хеморагичен или исхемичен) и системен емболизъм (вж. Таблица 5) в сравнение с варфарин.

Таблица 5: Резултати за ефикасността при пациенти с предсърдно мъждене в проучването ARISTOTLE

	Апиксабан N = 9120 n (%/година)	**Варфарин N = 9081 n (%/година)**	**Коефициент на риска (95% ДИ)**	**p-стойност**
Инсулт или системен емболизъм	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Инсулт				
Исхемичен или неуточнен	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Хеморагичен	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Системен емболизъм	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

При пациенти, рандомизирани на варфарин, медианата на процента от време в терапевтичния интервал (TTR) (INR 2 – 3) е 66%.

Апиксабан показва намаляване на инсулта и системния емболизъм в сравнение с варфарин при различните нива на TTR в отделните изследователски центрове; в най-високия квартил на TTR според изследователския център коефициентът на риск на апиксабан спрямо варфарин е 0,73 (95% ДИ, 0,38; 1,40).

Ключовите вторични крайни точки за масивно кървене и обща смъртност са изпитани чрез предварително определена стратегия за йерархично тестване, за да се контролира общата тип 1 грешка в изпитването. Статистически значимо превъзходство е постигнато също и по отношение на ключовите вторични крайни точки както за масивно кървене, така и за обща смъртност (вж. Таблица 6). С подобряване на проследяването на INR намаляват наблюдаваните ползи от апиксабан в сравнение с варфарин по отношение на обща смъртност.

Таблица 6: Вторични крайни точки при пациенти с предсърдно мъждене в проучването ARISTOTLE

	Апиксабан N = 9088 n (%/година)	**Варфарин N = 9052 n (%/година)**	**Коефициент на риска (95% ДИ)**	**p-стойност**
Крайни точки за кървене				
Масивно*	327 (2,13)	462 (3,09)	0.69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Фатално	10 (0,06)	37 (0,24)		
Интракраниално	52 (0,33)	122 (0,80)		
Масивно + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Всякакво	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Други крайни точки				
Обща смъртност	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Миокарден инфаркт	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Масивно кървене, определено съгласно критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (ISTH)
† Клинично значимо немасивно кървене

В проучването ARISTOTLE общата честота на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 1,8% за апиксабан и 2,6% за варфарин.
Резултатите за ефикасност в предварително определените подгрупи, включващи резултат по

CHADS2 скор, възраст, телесно тегло, пол, състояние на бъбречната функция, предшестващ инсулт или ТИА и захарен диабет, съответстват на първичните резултати за ефикасност на общата популация, включена в изпитването.

Честотата на масивни гастроинтестинални кръвоизливи по ISTH (включително от горния ГИ тракт, долния ГИ тракт и ректално кървене) е 0,76% на година с апиксабан и 0,86% на година с варфарин.

Резултатите по отношение на масивно кървене в предварително определените подгрупи, включително резултат по CHADS2 скор, възраст, телесно тегло, пол, състояние на бъбречната функция, предшестващ инсулт или ТИА и захарен диабет, съответстват на резултатите за общата популация, включена в изпитването.

Проучване AVERROES

В проучването AVERROES общо 5 598 възрастни пациенти, считани от изследователите за неподходящи за VKA, са рандомизирани за лечение с апиксабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти [6,4%], вж. точка 4.2) или АСК. АСК се прилага веднъж дневно в доза от 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) или 324 mg (6,6%) по преценка на изследователя. Пациентите са експонирани на изследваното активно вещество средно 14 месеца. Средната възраст е 69,9 години, средният резултат по CHADS2 скор е 2,0, а 13,6% от пациентите са имали предшестващ инсулт или ТИА.

Честите причини, поради които пациентите не са подходящи за лечение с VKA в проучването AVERROES, включват невъзможност или малка вероятност да се постигнат стойности на INR в рамките на изисканите интервали (42,6%), отказ на пациента от лечение с VKA (37,4%), резултат по $CHADS_2$ скор = 1 и лекарят не е препоръчал лечение с VKA (21,3%), не може да се разчита, че пациентът ще спазва указанията за лекарствения продукт VKA (15,0%), както и затруднение или очаквано затруднение при свързване с пациента в случай на спешна промяна на дозата (11,7%).

Проучването AVERROES е прекратено предсрочно въз основа на препоръка от независимия Комитет за проследяване на данните поради ясни доказателства за намаляване на инсулта и системния емболизъм с приемлив профил на безопасност.

В проучването AVERROES общата честота на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 1,5% за апиксабан и 1,3% за АСК.

В проучването апиксабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за профилактика на инсулт (хеморагичен, исхемичен или неуточнен) или системен емболизъм (вж. Таблица 7) в сравнение с АСК.

Таблица 7: Основни резултати за ефикасност при пациенти с предсърдно мъждене в проучването AVERROES

	Апиксабан N = 2807 n (%/година)	**АСК N = 2791 n (%/година)**	**Коефициент на риска (95% ДИ)**	**p-стойност**
Инсулт или системен емболизъм*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32;	< 0,0001

			0,62)	
Инсулт				
Исхемичен или неуточнен	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Хеморагичен	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Системен емболизъм	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Инсулт, системен емболизъм, миокарден инфаркт или съдова смърт*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Миокарден инфаркт	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Съдова смърт	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Обща смъртност†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Оценено чрез стратегия за последователно тестване, предназначена да контролира общата тип 1 грешка в изпитването.
† Вторична крайна точка.

Няма статистически значима разлика в честотата на масивно кървене между апиксабан и АСК (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Събития на кървене при пациенти с предсърдно мъждене в проучването AVERROES

	Апиксабан N = 2798 n (%/година)	**АСК N = 2780 n (%/година)**	**Коефициент на риска (95% ДИ)**	**p-стойност**
Масивно*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Фатално, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Интракраниално, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Масивно + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Всякакво	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Масивно кървене, определено съгласно критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (ISTH).
† Клинично значимо немасивно кървене

Пациенти с *NVAF* с ACS и/или подложени на PCI
AUGUSTUS, открито, рандомизирано, контролирано изпитване с 2 × 2 факторен дизайн, включва 4 614 възрастни пациенти с NVAF, които са с ACS (43%) и/или са били подложени на PCI (56%). Всички пациенти са получили поддържаща терапия с P2Y12 инхибитор (клопидогрел: 90,3%), предписана съгласно местния стандарт на лечение.

Пациентите са рандомизирани до 14 дни след ACS и/или PCI да приемат апиксабан 5 mg два пъти дневно (2,5 mg два пъти дневно, ако са изпълнени два или повече от критериите за намаляване на дозата; 4,2% са получават по-ниската доза) или VKA, и към АСК (81 mg веднъж

дневно) или плацебо. Средната възраст е 69,9 години, 94% от рандомизираните пациенти имат резултат по CHA2DS2-VASc скор > 2 и 47% имат резултат по HAS-BLED скор > 3. При пациенти, рандомизирани на VKA, процентът от времето в терапевтичен интервал (TTR) (INR 2 – 3) е 56%, като 32% от времето е под TTR и 12% – над TTR.

Първичната цел на проучването AUGUSTUS е да се оцени безопасността, като първичната крайна точка е масивно по ISTH или CRNM кървене. При сравнението на апиксабан спрямо VKA първичната крайна точка за безопасност – масивно по ISTH или CRNM кървене на месец 6, е настъпила съответно при 241 (10,5%) и 332 (14,7%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA (HR = 0,69; 95% ДИ: 0,58; 0,82; двустранна p-стойност < 0,0001 за не по-малка ефикасност и p < 0,0001 за превъзходство). За VKA допълнителните анализи по подгрупи според TTR показват, че най-високата честота на кървене е свързана с най-ниския квартил на TTR. Честотата на кървене е сходна между апиксабан и най-високия квартил на TTR.
При сравнението на АСК спрямо плацебо първичната крайна точка за безопасност – масивно по ISTH или CRNM кървене на месец 6, се наблюдава съответно при 367 (16,1%) и 204 (9,0%) пациенти в рамото на АСК и в рамото на плацебо (HR=1,88; 95% ДИ: 1,58; 2,23; двустранна p-стойност < 0,0001).

По-конкретно при пациентите, лекувани с апиксабан, масивно или CRNM кървене е настъпило при 157 (13,7%) и 84 (7,4%) пациенти съответно в рамото на АСК и в рамото на плацебо. При пациентите, лекувани с VKA, масивно или CRNM кървене е настъпило при 208 (18,5%) и 122 (10,8%) пациенти съответно в рамото на АСК и в рамото на плацебо.

Други ефекти от лечението са оценени като вторична цел на проучването, чрез съставни крайни точки.

При сравнението на апиксабан спрямо VKA комбинираната крайна точка от смърт или повторна хоспитализация е настъпила при 541 (23,5%) и 632 (27,4%) пациенти съответно в рамото на апиксабан и в рамото на VKA. Комбинираната крайна точка от смърт или исхемично събитие (инсулт, миокарден инфаркт, тромбоза на стент или спешна реваскуларизация) е настъпила при 170 (7,4%) и 182 (7,9%) пациенти съответно в рамото на апиксабан и в рамото на VKA.

При сравнението на АСК спрямо плацебо комбинираната крайна точка от смърт или повторна хоспитализация е настъпила при 604 (26,2%) и 569 (24,7%) пациенти съответно в рамото на АСК и в рамото на плацебо. Комбинираната крайна точка от смърт или исхемично събитие (инсулт, миокарден инфаркт, тромбоза на стент или спешна реваскуларизация) е настъпила при 163 (7,1%) и 189 (8,2%) пациенти съответно в рамото на АСК и в рамото на плацебо.

Пациенти, подложени на кардиоверзия
EMANATE, открито, многоцентрово проучване, включва 1 500 възрастни пациенти, които или не са лекувани с перорален антикоагулант, или са започнали лечение по-малко от 48 часа, и при които е планирана кардиоверзия за неклапно предсърдно мъждене (NVAF). Пациентите са рандомизирани 1:1 на апиксабан или на хепарин и/или VKA за профилактика на сърдечносъдови събития.
Електрическа и/или фармакологична кардиоверзия е проведена след най-малко 5 дози апиксабан от 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти (вж. точка 4.2)) или най-малко 2 часа след натоварваща доза от 10 mg (или натоварваща доза от

5 mg при избрани пациенти (вж. точка 4.2)), ако се е налагала по-ранна кардиоверзия. В рамото на апиксабан 342 пациенти са получили натоварваща доза (331 пациенти са получили доза от 10 mg и 11 пациенти са получили доза от 5 mg).

В рамото на апиксабан (n = 753) не настъпват инсулти (0%), а в рамото на хепарин и/или VKA (n = 747; RR 0,00; 95% ДИ 0,00; 0,64) настъпват 6 (0,80%) инсулта. Обща смъртност е настъпила при 2 пациенти (0,27%) в рамото на апиксабан и при 1 пациент (0,13%) в рамото на хепарин и/или VKA. Не са докладвани събития на системен емболизъм.

Събития на масивно и CRNM кървене са настъпили съответно при 3 (0,41%) и 11 (1,50%) пациенти в рамото на апиксабан в сравнение с 6 (0,83%) и 13 (1,80%) пациенти в рамото на хепарин и/или VKA.

Това експлораторно проучване показва сравнима ефикасност и безопасност между групите на лечение с апиксабан и с хепарин и/или VKA в условията на кардиоверзия.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)
Клиничната програма при възрастни (AMPLIFY: апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин, AMPLIFY-EXT: апиксабан спрямо плацебо) има за цел да докаже ефикасността и безопасността на апиксабан за лечение на ДВТ и/или БЕ (AMPLIFY) и продължението на терапията за профилактика на рецидивиращи ДВТ и/или БЕ след преминато 6 до 12 месеца антикоагулантно лечение за ДВТ и/или БЕ (AMPLIFY-EXT). И двете проучвания са рандомизирани, паралелногрупови, двойно-слепи, мултинационални изпитвания при пациенти със симптоматична проксимална ДВТ или симптоматична БЕ. Всички ключови крайни точки за безопасност и ефикасност са оценени от независима заслепена комисия.

Проучване AMPLIFY
В проучването AMPLIFY са рандомизирани общо 5 395 възрастни пациенти са рандомизирани на лечение с апиксабан 10 mg два пъти дневно перорално в продължение на 7 дни, последвано от апиксабан 5 mg два пъти дневно перорално в продължение на 6 месеца, или еноксапарин 1 mg/kg два пъти дневно подкожно за минимум 5 дни (до INR ≥ 2) и варфарин (целеви интервал на INR 2,0 – 3,0) перорално в продължение на 6 месеца.

Средната възраст е 56,9 години и 89,8% от рандомизираните пациенти са имали непровокирани събития на ВТЕ.

При пациентите, рандомизирани на варфарин, средната процентна стойност на времето в терапевтичния интервал (INR 2,0 – 3,0) е била 60,9. Апиксабан показва намаление на рецидивите на симптоматичен ВТЕ или свързаната с ВТЕ смъртност при различните нива на TTR в отделните изследователски центрове; в най-високия квартил на TTR според изследователския център относителният риск за апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин е бил 0,79 (95% ДИ: 0,39; 1,61).
В това проучване е установено, че апиксабан е не по-малко ефикасен от еноксапарин/варфарин по отношение на комбинираната първична крайна точка за случаите, преценени като рецидивиращ симптоматичен ВТЕ (нефатална ДВТ или нефатален БЕ) или свързана с ВТЕ смъртност (вж. Таблица 9).

Таблица 9: Резултати за ефикасност в проучването AMPLIFY

	Апиксабан N = 2609 n (%)	**Еноксапарин/Варфарин N = 2635 n (%)**	**Относителен риск (95% ДИ)**
ВТЕ или свързана с ВТЕ смъртност	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
ДВТ	20 (0,7)	33 (1,2)	
БЕ	27 (1,0)	23 (0,9)	
Свързана с ВТЕ смъртност	12 (0,4)	15 (0,6)	
ВТЕ или обща смъртност	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ВТЕ или сърдечносъдова смъртност	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ВТЕ, свързана с ВТЕ смърт или масивно кървене	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Не по-малка ефикасност спрямо еноксапарин/варфарин (p-стойност < 0,0001)

Ефикасността на апиксабан при първоначално лечение на ВТЕ е била сходна при пациентите, лекувани за БЕ [относителен риск 0,9; 95% ДИ (0,5; 1,6)] или ДВТ [относителен риск 0,8; 95% ДИ (0,5; 1,3)]. Ефикасността при различните подгрупите, включващи възраст, пол, индекс на телесна маса (ИТМ), бъбречна функция, индекс за разпространение на БЕ, локализация на тромба при ДВТ и предшестваща употреба на парентерален хепарин, по правило е била сходна. Първичната крайна точка за безопасност е масивно кървене. В проучването апиксабан показва статистическо превъзходство спрямо еноксапарин/варфарин по отношение на първичната крайна точка за безопасност [относителен риск 0,31; 95% доверителен интервал (0,17; 0,55); p-стойност < 0,0001] (вж. Таблица 10).

Таблица 10: Резултати за кървене в проучването AMPLIFY

	Апиксабан N = 2676 n (%)	**Еноксапарин/Варфарин N = 2689 n (%)**	**Относителен риск (95% ДИ)**
Масивен	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Масивен + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Малък	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Всякакъв	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Потвърдените случаи на масивно и CRNM кървене във всяка анатомична зона по правило са били по-малко в рамото на апиксабан в сравнение с рамото на еноксапарин/варфарин. Потвърдените случаи на масивно кървене по ISTH от гастроинтестиналния тракт, са настъпили при 6 (0,2%) пациенти, лекувани с апиксабан, и 17 (0,6%) пациенти, лекувани с еноксапарин/варфарин.

Проучване AMPLIFY-EXT

В проучването AMPLIFY-EXT са рандомизирани общо 2 482 възрастни пациенти на лечение с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно перорално, апиксабан 5 mg два пъти дневно перорално или плацебо в продължение на 12 месеца след завършване на 6 до 12-месечен начален курс на антикоагулантно лечение. От тях 836 пациенти (33,7%) са участвали в проучването AMPLIFY преди да бъдат включени в проучването AMPLIFY-EXT.

Средната възраст е 56,7 години и 91,7% от рандомизираните пациенти са имали непровокирани събития на ВТЕ.

В това проучване и двете дози апиксабан показват статистическо превъзходство спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка симптоматичен, рецидивиращ ВТЕ (нефатална ДВТ или нефатален БЕ) или обща смъртност (вж. Таблица 11).

Таблица 11: Резултати за ефикасност в проучването AMPLIFY-EXT

	Апиксабан	**Апиксабан**	**Плацебо**	**Относителен риск (95% ДИ)**	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg (N = 813)**	**(N = 829)**	**Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо**	**Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо**
	n (%)				
Рецидивиращ ВТЕ или обща смъртност	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)¥	0,19 (0,11; 0,33)¥
ДВТ*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
БЕ*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Обща смъртност	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Рецидивиращ ВТЕ или свързана с ВТЕ смъртност	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Рецидивиращ ВТЕ или сърдечносъдова смъртност	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Нефатална ДВТ†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Нефатален БЕ†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Свързана с ВТЕ смъртност	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ p-стойност < 0,0001

* При пациенти с повече от едно събитие, допринасящо за съставната крайна точка, се съобщава само първото събитие (напр. ако участникът развие първо ДВТ, а след това БЕ, се съобщава само за ДВТ).

† Отделните участници може да са получили повече от едно събитие и да са представени и в двете класификации.

Ефикасността на апиксабан за профилактика на рецидивиращи ВТЕ се запазва в подгрупите по възраст, пол, ИТМ и бъбречна функция.

Първичната крайна точка за безопасност е масивно кървене по време на периода на лечение. В това проучване честотата на масивните кръвоизливи и при двете дози апиксабан не се различава статистически от плацебо. Не е наблюдавана статистически значима разлика в честотата на масивните + CRNM, малките кръвоизливи и всички видове кървене между

групите на лечение с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно и плацебо (вж. Таблица 12).

Таблица 12: Резултати за кървене в проучването AMPLIFY-EXT

	Апиксабан	**Апиксабан**	**Плацебо**	**Относителен риск (95% ДИ)**	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg** (N = 811)	(N = 826)	**Апиксабан 2,5 mg** спрямо плацебо	**Апиксабан 5,0 mg** спрямо плацебо
		n (%)			
Масивно	2 (0,2)	1 (0.1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Масивно + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Малко	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Всякакво	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Потвърденият случай на масивно по ISTH кървене от гастроинтестиналния тракт е настъпил при 1 (0,1%) пациент, лекуван с апиксабан в доза от 5 mg два пъти дневно, при нито един пациент в доза от 2,5 mg два пъти дневно и при 1 (0,1%) пациент, лекуван с плацебо.

Педиатрична популация

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18-годишна възраст

Проучване CV185325 е рандомизирано, активно контролирано, открито, многоцентрово проучване на апиксабан за лечение на ВТЕ при педиатрични пациенти. Това дескриптивно проучване на ефикасността и безопасността включва 217 педиатрични пациенти, при които се налага антикоагулантно лечение за ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ; 137 пациенти във възрастова група 1 (12 до < 18-годишна възраст), 44 пациенти във възрастова група 2 (2 до < 12 години), 32 пациенти във възрастова група 3 (28 дни до < 2 години) и 4 пациенти във възрастова група 4 (раждане до < 28 дни). Индексът на ВТЕ е потвърден както чрез образна диагностика, така и чрез независима оценка. Преди рандомизирането пациентите са лекувани със стандартна антикоагулантна терапия (SOC) за период до 14 дни (средната (SD) продължителност на лечението със стандартната антикоагулантна терапия преди започване на лекарството по проучването е 4,8 (2,5) дни, а 92,3% от пациентите започват ≤ 7 дни). Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 на подходяща за възрастта лекарствена форма на апиксабан (дозите са коригирани за еквивалента на теглото натоварваща доза при възрастни от 10 mg два пъти дневно (BID) в продължение на 7 дни, последвани от 5 mg BID при възрастни) или SOC. При пациенти на възраст 2 до < 18-годишна възраст SOC се състои от нискомолекулен хепарин (LMWH), нефракционирани хепарини (UFH) или антагонисти на витамин К (VKA). При пациенти на възраст от 28 дни до < 2 години SOC се ограничава до хепарин (UFH или LMWH). Основната фаза на лечение продължава 42 до 84 дни при пациенти на възраст < 2 години и 84 дни при участници на възраст > 2 години. Участниците на възраст от 28 дни до < 18-годишна възраст, рандомизирани да получават апиксабан, са имали възможност да продължат лечението с апиксабан за 6 до 12 допълнителни седмици във фазата на продължението.

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от всички потвърдени чрез образно изследване и потвърдени симптоматични и асимптоматични случаи на рецидивиращи ВТЕ и свързана с ВТЕ смъртност. В нито една от групите на лечение не е настъпила свързана с ВТЕ смъртност. Общо 4 (2,8%) пациенти в рамото на апиксабан и 2 (2,8%) пациенти в рамото на SOC са имали най-малко 1 случай на потвърдено симптоматично или асимптоматично събитие на рецидивиращ ВТЕ.
Медианата на продължителността на експозицията при 143 лекувани пациенти в рамото на апиксабан е 84,0 дни. Експозицията е надвишила 84 дни при 67 (46,9%) пациенти. Първичната крайна точка за безопасност, съставна от масивно и CRNM кървене, е наблюдавана при 2 (1,4%) пациенти на апиксабан спрямо 1 (1,4%) пациент на SOC, с RR 0,99 (95% ДИ 0,1; 10,8). Във всички случаи това се отнася за CRNM кървене. Малко кървене се съобщава при 51 (35,7%) пациенти в рамото на апиксабан и 21 (29,6%) пациенти в рамото на SOC, с RR 1,19 (95% ДИ 0,8; 1,8).

Масивно кървене се определя като кървене, което отговаря на един или повече от следните критерии: (i) фатално кървене; (ii) клинично изявено кървене, свързано с намаляване на Hgb с най-малко 20 g/l (2 g/dl) за период от 24 часа; (iii) кървене, което е ретроперитонеално, белодробно, вътречерепно или по друг начин засяга централната нервна система; и (iv) кървене, което изисква хирургична интервенция в операционна зала (включително интервенционална радиология).

CRNM кървене се определя като кървене, което отговаря на един или и двата от следните критерии: (i) клинично изявено кървене, при което се прилага кръвен продукт и което не е пряко свързано с основното заболяване на пациента, и (ii) кървене, което изисква медицинска или хирургична интервенция за възстановяване на хемостазата, различна от такава в операционна зала.

Малко кървене се определя като всяко изявено кървене или кървене на база микроскопски данни, което не отговаря на горепосочените критерии нито за масивно кървене, нито за клинично значимо немасивно кървене. Менструалното кървене е класифицирано като малко кървене, а не като клинично значимо немасивно кървене.

При 53 пациенти, които навлизат във фазата на продължение са лекувани с апиксабан, не се съобщава за събития на симптоматичен и асимптоматичен рецидивиращ ВТЕ или смъртност, свързана с ВТЕ. При нито един пациент във фазата на продължението не е настъпило потвърдено масивно или CRNM кървене. Осем (8/53; 15,1%) пациенти във фазата на продължението са получили събития на малко кървене.

Налице са 3 смъртни случая в рамото на апиксабан и 1 смъртен случай в рамото на SOC, като всички са оценени от изследователя като несвързани с лечението. Нито един от тези смъртни случаи не се дължи на ВТЕ или събитие на кървене според оценката, извършена от независима комисия за оценка на събитията.

Базата данни за безопасност на апиксабан при педиатрични пациенти се основава на проучване CV185325 за лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ, допълнено от проучването PREVAPIX-ALL и проучването SAXOPHONE за първична профилактика на ВТЕ, и проучване CV185118 с единична доза. Тя включва 970 педиатрични пациенти, 568 от които са получавали

апиксабан.
Няма одобрено педиатрично показание за първична профилактика на ВТЕ.

Профилактика на ВТЕ при педиатрични пациенти с остра лимфобластна левкемия или лимфобластен лимфом (ОЛЛ, ЛЛ)
В проучването PREVAPIX-ALL са рандомизирани общо 512 пациенти на възраст ≥ 1 до < 18-годишна възраст с новодиагностицирани ОЛЛ или ЛЛ, подложени на индукционна химиотерапия, включваща аспарагиназа, чрез постоянен централен венозен достъп, в съотношение 1:1 на открита тромбопрофилактика с апиксабан или стандартни грижи (без системна антикоагулация). Апиксабан е прилаган по схема с фиксирана доза според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи 2,5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 13). Апиксабан се прилага под формата на таблетка от 2,5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор с концентрация 0,4 mg/ml. Медианата на продължителността на експозицията в рамото на апиксабан е 25 дни.

Таблица 13: Дозиране на апиксабан в проучването PREVAPIX-ALL

Диапазон на телесното тегло	Схема на дозиране
6 до < 10,5 kg	0,5 mg два пъти дневно
10,5 kg до < 18 kg	1 mg два пъти дневно
18 kg до < 25 kg	1,5 mg два пъти дневно
25 kg до < 35 kg	2 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	2,5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от потвърдена симптоматична и асимптоматична нефатална дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, церебрална венозна синусова тромбоза и смърт, свързана с венозен тромбоемболизъм. Честотата на първичната крайна точка за ефикасност е 31 (12,1%) в рамото на апиксабан спрямо 45 (17,6%) в рамото на стандартни грижи. Намалението на относителния риск не достига значимост.

Крайните точки за безопасност са потвърдени съгласно критериите по ISTH. Първичната крайна точка за безопасност, масивно кървене, е настъпила при 0,8% от пациентите във всяко терапевтично рамо. CRNM кървене е настъпило при 11 пациенти (4,3%) в рамото на апиксабан и при 3 пациенти (1,2%) в рамото на стандартни грижи. Най-честото събитие на CRNM кървене, допринасящо за разликата в лечението, е лек до умерен по интензитет епистаксис. Събития на малък кръвоизлив са настъпили при 37 пациенти в рамото на апиксабан (14,5%) и при 20 пациенти (7,8%) в рамото на стандартни грижи.

Профилактика на тромбоемболизъм (ТЕ) при педиатрични пациенти с вродено или придобито сърдечно заболяване
SAXOPHONE е рандомизирано 2:1, открито, многоцентрово сравнително проучване при пациенти на възраст от 28 дни до < 18-годишна възраст с вродено или придобито сърдечно заболяване, които се нуждаят от антикоагулация. Пациентите получават апиксабан или стандартна грижа за тромбопрофилактика с антагонист на витамин К или нискомолекулен хепарин. Апиксабан е прилаган по схема с фиксирана доза според телесното тегло така, че да се достигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи доза от 5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 14). Апиксабан се прилага под формата на таблетка от 5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор с концентрация 0,4 mg/ml. Средната

продължителност на експозицията в рамото на апиксабан е 331 дни.

Таблица 14: Дозиране на апиксабан в проучването SAXOPHONE

Диапазон на телесното тегло	Схема на дозиране
6 kg до < 9 kg	1 mg два пъти дневно
9 kg до < 12 kg	1,5 mg два пъти дневно
12 kg до < 18 kg	2 mg два пъти дневно
18 kg до < 25 kg	3 mg два пъти дневно
25 kg до < 35 kg	4 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за безопасност, съставена от определено според ISTH масивно и CRNM кървене, настъпва при 1 (0,8%) от 126 пациенти в рамото на апиксабан и при 3 (4,8%) от 62 пациенти в рамото на стандартни грижи. Вторичните крайни точки за безопасност за потвърдено масивно, CRNM и всички видове кървене са сходни по честота в двете терапевтични рамена. Вторичната крайна точка за безопасност за прекратяване на лекарството поради нежелано събитие, непоносимост или кървене е съобщена при 7 (5,6%) участници в рамото на апиксабан и 1 (1,6%) участник в рамото на стандартни грижи. При никой от пациентите в двете терапевтични рамена не е настъпило тромбоемболично събитие. В никое от терапевтичните рамена няма смъртни случаи.

Това проучване е с проспективен дизайн за дескриптивна ефикасност и безопасност поради очакваната ниска честота на ТЕ и на събития на кървене при тази популация. Поради наблюдаваната ниска честота на ТЕ в това проучване е невъзможно извършването на категорична оценка на съотношението полза/риск.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с апиксабан в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на венозен тромбоемболизъм (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При възрастни абсолютната бионаличност на апиксабан е приблизително 50% за дози до 10 mg. Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимални концентрации (Cmax) 3 до 4 часа след приема на таблетката. Приемът с храна не повлиява AUC или C_{max} на апиксабан при доза 10 mg. Апиксабан може да се приема със или без храна.

Апиксабан показва линейна фармакокинетика с пропорционално на дозата увеличение на експозицията при доза до 10 mg перорално. При дози ≥ 25 mg апиксабан показва ограничена от разтварянето абсорбция с намалена бионаличност. Параметрите на експозиция на апиксабан показват ниска до умерена вариабилност, отразена чрез интраиндивидуална и интериндивидуална вариабилност, съответно ~20% CV и ~30% CV.

След перорално приложение на 10 mg апиксабан под формата на 2 стрити таблетки от 5 mg, разтворени в 30 ml вода, експозицията е сравнима с експозицията след перорално приложение на 2 цели таблетки от 5 mg. След перорално приложение на 10 mg апиксабан под формата на 2 стрити таблетки от 5 mg с 30 g ябълково пюре, Cmax и AUC са съответно с 21% и 16% по-ниски в сравнение с приложението на 2 цели таблетки от 5 mg. Намалението на експозицията не се счита за клинично значимо.

След приложение на стрита таблетка от 5 mg апиксабан, суспендирана в 60 ml G5W и въведена чрез назогастрална сонда, експозицията е сходна с тази, наблюдавана в други клинични проучвания, включващи здрави индивиди, приемащи еднократна перорална доза от таблетка 5 mg апиксабан.

Като се отчита предвидимият, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на апиксабан, резултатите от проведените проучвания за бионаличността са приложими за по-ниски дози апиксабан.

Педиатрична популация

Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимална концентрация (Cmax) приблизително 2 часа след приложение на единична доза.

Разпределение

При възрастни свързването с плазмените протеини е приблизително 87%. Обемът на разпределение (Vss) е приблизително 21 литра.

Липсват данни за свързването на апиксабан с плазмените протеини, специфично за педиатричната популация.

Биотрансформация и елиминиране

Апиксабан има няколко пътища на елиминиране. При възрастни приблизително 25% от приложената доза апиксабан се открива под формата на метаболити, като по-голямата част се елиминират с фекалиите. При възрастни бъбречната екскреция на апиксабан представлява приблизително 27% от общия клирънс. При клинични и неклинични изпитвания се наблюдава съответно допълнително участие на билиарна и директна чревна екскреция.

При възрастни апиксабан има общ клирънс от около 3,3 l/h и полуживот от приблизително 12 часа. При педиатричната популация апиксабан има общ привиден клирънс от около 3,0 l/h.
О-деметилирането и хидроксилирането в 3-оксопиперидиниловата група са основните места на биотрансформация. Апиксабан се метаболизира главно чрез CYP3A4/5 и по-малко от CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Непромененият апиксабан е основният свързан с активното вещество компонент в човешката плазма, без наличие на активни циркулиращи метаболити. Апиксабан е субстрат на транспортните протеини, P-gp и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP).

Старческа възраст
При пациенти в старческа възраст (над 65 години) плазмените концентрации са по-високи от

тези при по-младите пациенти, като средните стойности на AUC са приблизително с 32% по-високи, без разлика в Cmax.

Бъбречно увреждане

Нарушената бъбречна функция не повлиява пиковите концентрации на апиксабан. Наблюдава се увеличение на експозицията на апиксабан, което корелира с намаляването на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 51 – 80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30 – 50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15 – 29 ml/min) бъбречно увреждане, плазмените концентрации на апиксабан (AUC) са съответно повишени с 16%, 29% и 44% в сравнение с индивиди с нормален креатининов клирънс. Бъбречното увреждане няма очевиден ефект върху връзката между плазмените концентрации на апиксабан и инхибирането на активността на анти-Фактор Xa.

При пациенти с терминално бъбречно заболяване (End-stage renal disease – ESRD) AUC на апиксабан нараства с 36%, при приложение на единична доза от 5 mg апиксабан непосредствено след хемодиализа, в сравнение с тази, наблюдавана при индивиди с нормална бъбречна функция. Хемодиализата, започната два часа след приложение на единична доза от 5 mg апиксабан, понижава AUC на апиксабан с 14% при тези индивидите с ESRD, което съответства на диализен клирънс на апиксабан 18 ml/min. Поради това е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективно средство за овладяване на предозиране с апиксабан.

При педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години тежкото бъбречно увреждане се дефинира като изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) под 30 ml/min/1,73 m^2 телесна повърхност (BSA). В проучване CV185325 при пациенти на възраст под 2 години праговите стойности, определящи тежко бъбречно увреждане според пола и постнаталната възраст, са обобщени в Таблица 15 по-долу; всяка от тях съответства на eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 BSA при пациенти на възраст ≥ 2 години.

Таблица 15: Прагови стойности на eGFR за включване в проучване CV185325

Постнатална възраст (пол)	**Референтен диапазон на GFR (mL/min/1,73 m^2)**	**Прагова стойност за включване по eGFR***
1 седмица (мъжки и женски)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 седмици (мъжки и женски)	66 ± 25	≥ 12
> 8 седмици до < 2 години (мъжки и женски)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 години (мъжки и женски)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 години (мъжки)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 години (женски)	126 ± 22	≥ 30

*Прагова стойност за включване в проучване CV185325, при което изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) е изчислена съгласно актуализираната формула на Schwartz (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Тази прагова стойност съгласно протокола съответства на стойността на eGFR, под която се счита, че проспективният пациент има „незадоволителна бъбречна функция“, която изключва участието в проучване CV185325. Всяка прагова стойност се дефиниран като eGFR < 30% от 1 стандартно отклонение (SD) под референтния диапазон на GFR по отношение на възрастта и пола. Праговите стойности за пациенти на възраст

< 2 години съответстват на eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2, което е общоприетото определение за тежка бъбречна недостатъчност при пациенти на възраст > 2 години.

Педиатрични пациенти със скорости на гломерулна филтрация ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 не са участвали в проучване CV185325, въпреки че пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до < 60 ml/min/1,73 m^2 BSA) са отговаряли на критериите за включване. Въз основа на данните при възрастни и ограничените данни при всички лекувани с апиксабан педиатрични пациенти не се налага корекция на дозата при педиатрични пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Апиксабан не се препоръчва при педиатрични пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

В едно проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане Child-Pugh A скор 5 (n = 6) и оценка 6 (n = 2), и 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане Child-Pugh B скор 7 (n = 6) и 8 (n = 2), контролна група от 16 здрави доброволци, фармакокинетичните и фармакодинамичните параметри при единична доза апиксабан от 5 mg не се променят при пациентите с чернодробно увреждане. Промените в анти-Фактор Xa активността и INR са сравними между пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане и здравите индивиди.

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Пол
Експозицията на апиксабан е приблизително с 18% по-висока при жени, отколкото при мъже.

Половите разлики във фармакокинетичните свойства не са проучвани при педиатрични пациенти.

Етнически произход и раса
Резултатите от проучвания фаза I не показват забележими различия във фармакокинетиката на апиксабан между пациенти от бялата раса/кавказки произход, азиатци и чернокожи/афроамериканци. Находките от популационен фармакокинетичен анализ при пациенти, получавали апиксабан, като цяло съответстват на резултатите от фаза I.

Разлики във фармакокинетичните свойства, свързани с етническия произход и расата, не са проучвани при педиатрични пациенти.

Телесно тегло
В сравнение с експозицията на апиксабан при пациенти с телесно тегло 65 до 85 kg, телесно тегло > 120 kg се свързва с приблизително 30% по-ниска експозиция, а телесно тегло < 50 kg се свързва с около 30% по-висока експозиция.

Приложението на апиксабан при педиатрични пациенти се основава на схема с фиксирана доза според групата по телесното тегло.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

При възрастни връзката фармакокинетика-фармакодинамика (ФК-ФД) между плазмената концентрация на апиксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (активност на анти-Фактор Xa [AXA], INR, PT, aPTT) е оценена след прилагане на широк диапазон от дози (0,5 – 50 mg). Връзката между плазмената концентрация на апиксабан и анти-Фактор Xa активността се описва най-добре с линеен модел. Връзката ФК-ФД, наблюдавана при пациенти, съответства на установената при здрави индивиди.

Подобно на това резултатите от оценка на ФК-ФД на апиксабан при педиатрични пациенти показват линейна връзка между концентрацията на апиксабан и АХА. Това съответства на документираната преди това връзка при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, фертилитет и ембрио-фетално развитие и ювенилна токсичност.

Основните наблюдавани ефекти в проучванията за токсичност при многократно прилагане са тези, свързани с фармакодинамичното действие на апиксабан върху параметрите на кръвосъсирването. В проучванията за токсичност е установена тенденция към малко или липсващо увеличение на склонността към кървене. Въпреки това, тъй като това може да се дължи на по-ниска чувствителност на животинските видове в сравнение с хора, този резултат трябва да се интерпретира с повишено внимание, когато се екстраполира при хора.

В млякото на плъхове е установено високо съотношение мляко/майчина плазма (C_{max} около 8, AUC около 30), което вероятно се дължи на активния транспорт в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Манитол (E421)
Целулоза, микрокристална (E460)
Натриев лаурилсулфат
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Хипромелоза тип 2910/6 (E464)
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол
Триацетин (E1518)
Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от Al/PVC/PVDC. Картонени опаковки по 14, 20, 28, 56, 60, 168 и 200 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20260343

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07.10.2026 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 10/2026 г.

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бловарак® 5 mg филмирани таблетки
апиксабан

Blovarak® 5 mg film-coated tablets
apixaban

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg апиксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
200 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20260343

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

По лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Бловарак 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бловарак ® 5 mg филмирани таблетки
апиксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Бловарак (апиксабан)

Карта на пациента

Тази карта трябва да бъде винаги у Вас/детето/полагащото грижи лице

Показвайте тази карта на фармацевта, денталния лекар и всички други медицински специалисти преди лечение

Аз съм на антикоагулантно лечение с Бловарак (апиксабан) за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци

Моля, попълнете този раздел или помолете лекаря да го направи:
Име:
Дата на раждане:
Показание:
Тегло:
Доза: ..... mg два пъти дневно
Име на лекаря:
Телефон на лекаря:

Информация за пациентите/полагащите грижи лица
- Приемайте/давайте Бловарак редовно според указанията. Ако пропуснете сутрешна доза, приемете/дайте я веднага щом се сетите, като тя може да се приеме/даде и заедно с вечерната доза. Пропусната вечерна доза може да се приеме/даде само през същата вечер. Не приемайте/давайте две дози на следващата сутрин, а вместо това продължете със схемата на прилагане два пъти дневно на следващата сутрин, както се препоръчва.
- Не спирайте приема/даването на Бловарак, без да се консултирате с лекаря поради риска Вие/пациентът да получи(те) инсулт/кръвен съсирек или други усложнения.
- Бловарак помага за разреждането на кръвта. Това обаче може да повиши риска от кървене.
- Признаците и симптомите на кървене включват синини или подкожни кръвоизливи, изпражнения с цвят на катран, кръв в урината, кървене от носа, замаяност, умора, бледност или слабост, внезапно силно главоболие, изкашляне на кръв или повръщане на кръв.
- Ако кървенето не спре от само себе си, **незабавно потърсете медицинска помощ**.
- Ако Вие/пациентът се нуждае(те) от операция или инвазивна процедура, уведомете лекаря, че Вие/пациентът приема(те) Бловарак.

Информация за медицински специалисти
- Бловарак (апиксабан) е перорален антикоагулант, който действа чрез директно селективно инхибиране на фактор Ха.
- Бловарак може да повиши риска от кървене. В случай на масивно кървене приложението му трябва да се спре незабавно.
- Лечението с Бловарак не изисква рутинно проследяване на експозицията. Калибриран метод на количествено определяне на анти-Фактор Ха анализ може да бъде полезен при

извънредни ситуации, например при предозиране и спешна хирургична интервенция (коагулационните тестове като протромбиново време (PT), международно нормализирано съотношение (INR) и активирано парциално тромбопластиново време (aPTT) не се препоръчват) – вижте Кратката характеристика на продукта (КХП).

- Налично е неутрализиращо средство на анти-Фактор Ха активността на апиксабан при възрастни, но неговата безопасност и ефикасност не са установени при педиатрични пациенти (вижте кратката характеристика на продукта на андексанет алфа).

ЛИСТОВКА

Листовка: Листовка: информация за пациента

Бловарак® 5 mg филмирани таблетки
Blovarak® 5 mg film-coated tablets
апиксабан
apixaban

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Бловарак и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Бловарак
3. Как да приемате Бловарак
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Бловарак
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Бловарак и за какво се използва

Бловарак съдържа активното вещество апиксабан и спада към група лекарства, наречени антикоагуланти. Това лекарство помага за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци чрез блокиране на Фактор Ха, който е важен компонент при кръвосъсирването.

Бловарак се използва при възрастни:
- за предотвратяване на образуването на кръвен съсирек в сърцето при пациенти с неравномерен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене) и поне един допълнителен рисков фактор. Кръвните съсиреци могат да се откъснат и да достигнат до мозъка, което да доведе до инсулт, или да достигнат до други органи, където да възпрепятстват нормалния кръвоток (известно също като системен емболизъм). Инсултът може да бъде животозастрашаващ и изисква незабавна медицинска помощ.

- за лечение на кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробен емболизъм), както и за предотвратяване на повторното образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на краката и/или белите дробове.

Бловарак се използва при деца на възраст от 28 дни до под 18-годишна възраст за лечение на

кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното образуване на кръвни съсиреци във вените или в кръвоносните съдове на белите дробове.

За препоръчителната доза, подходяща според телесното тегло, вижте точка 3.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Бловарак

Не приемайте Бловарак:
- **ако сте алергични** към апиксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате силно кървене;
- ако имате **заболяване на орган** от Вашето тяло, което повишава риска от сериозно кървене (например **активна или скорошна язва** на стомаха или червата, **скорошно кървене в мозъка**);
- ако имате **чернодробно заболяване,** което води до повишен риск от кървене (чернодробна коагулопатия);
- ако **приемате лекарства за предотвратяване на кръвосъсирването** (напр. варфарин, ривароксабан, дабигатран или хепарин), освен когато променяте антикоагулантното лечение, докато имате венозен или артериален катетър и получавате през него хепарин през него, за да се поддържа проходим, или ако в кръвоносния Ви съд е въведен катетър (катетърна аблация) за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (аритмия).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство, ако имате някое от следните състояния:
- повишен **риск от кървене**, например:
  - **нарушения на кръвосъсирването**, включително състояния, водещи до намалена активност на тромбоцитите;
  - **много високо кръвно налягане**, което не е медикаментозно контролирано;
  - ако сте на възраст над 75 години;
  - ако телесното Ви тегло е 60 kg или по-малко;
- **тежко бъбречно заболяване или ако сте на диализа;**
- **чернодробен проблем или анамнеза за чернодробни проблеми.**
  Това лекарство трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с признаци на нарушена чернодробна функция.
- **ако сте имали поставена тръбичка (катетър) или инжекция в гръбначния стълб** (за анестезия или облекчаване на болката), Вашият лекар ще Ви каже да приемете това лекарство 5 или повече часа след отстраняването на катетъра;
- ако имате **протезирана сърдечна клапа;**
- ако Вашият лекар установи, че кръвното Ви налягане е нестабилно, или е планирано друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на кръвния съсирек от белите Ви дробове.

Обърнете специално внимание при употребата на Бловарак
- ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което води до повишен риск от кръвни съсиреци), информирайте Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Ако Ви предстои операция или процедура, която може да причини кървене, Вашият лекар може да Ви каже временно да спрете приема на това лекарство за кратък период от време. Ако не сте сигурни дали дадена процедура може да причини кървене, попитайте Вашия лекар.

Деца и юноши
Това лекарство не се препоръчва за употреба при деца и юноши с телесно тегло под 35 kg.

Други лекарства и Бловарак
Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.
Някои лекарства могат да засилят ефектите на Бловарак, а други могат да отслабят тези ефекти. Вашият лекар ще реши дали трябва да бъдете лекувани с Бловарак, докато приемате тези лекарства, и колко внимателно трябва да бъде проследявано състоянието Ви.

Следните лекарства могат да засилят ефектите на Бловарак и да увеличат вероятността от нежелано кървене:
- някои **лекарства за гъбични инфекции** (напр. кетоконазол и др.);
- някои антивирусни лекарства за HIV/СПИН (напр. ритонавир);
- други лекарства за намаляване на кръвосъсирването (напр. еноксапарин и др.);
- **противовъзпалителни** или **болкоуспокояващи лекарства** (напр. ацетилсалицилова киселина или напроксен). Особено ако сте на възраст над 75 години и приемате ацетилсалицилова киселина, може да имате по-голяма вероятност от кървене;
- лекарства за високо кръвно налягане или сърдечни проблеми (напр. дилтиазем);
- **антидепресанти, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина.**

Следните лекарства могат да намалят способността на Бловарак да предпазва от предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци:
- лекарства за предотвратяване на епилепсия или гърчове (напр. фенитоин и др.);
- **жълт кантарион** (билкова хранителна добавка, използвана при депресия);
- лекарства за лечение на туберкулоза или други инфекции (напр. рифампицин).

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Не е известно какви са ефектите на Бловарак върху бременността и неродено дете. Не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна. **Свържете се незабавно с Вашия лекар,** ако забременеете по време на приема на това лекарство.

Не е известно дали Бловарак преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да започнете приема на това лекарство, докато кърмите. Те ще Ви посъветват дали да прекратите кърменето, или да спрете/да не започвате приема на това лекарство.

Шофиране и работа с машини
Няма данни Бловарак да нарушава способността Ви за шофиране или работа с машини.

Бловарак съдържа лактоза (вид захар) и натрий.
Ако лекарят Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди приема на това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на таблетка, което по същество означава, че не съдържа натрий.

3. Как да приемате Бловарак

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Доза
Преглътнете таблетката с малко вода. Бловарак може да се приема със или без храна. Старайте се да приемате таблетките по едно и също време всеки ден, за постигане на най-добър ефект от лечението.

Ако имате затруднения при поглъщането на таблетката цяла, говорете с Вашия лекар за други начини на прием на Бловарак. Таблетката може да бъде стрита и смесена с вода, 5% воден разтвор на глюкоза, ябълков сок или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете.

Указания за стриване на таблетката:
- Стрийте таблетките с помощта на хаванче с пестик.
- Прехвърлете внимателно целия прах в подходящ съд, след което смесете праха с малко количество, напр. 30 ml (2 супени лъжици), вода или някоя от другите течности, посочени по-горе, за да приготвите смес.
- Глътнете сместа.
- Изплакнете хаванчето с пестика, използвани за стриване на таблетката, както и съда с малко количество вода или една от другите течности (напр. 30 ml) и глътнете течността от изплакването.

При необходимост Вашият лекар може също да Ви приложи стритата таблетка Бловарак, смесена с 60 ml вода или 5% воден разтвор на глюкоза във вода, през назогастрална сонда.

Приемайте Бловарак, както е препоръчано за следните случаи:

<u>За предотвратяване на образуването на кръвен съсирек в сърцето при пациенти с неравномерен сърдечен ритъм и поне един</u> <u>допълнителен рисков фактор.</u>
Препоръчителната доза е една таблетка Бловарак **5 mg** два пъти дневно.

Препоръчителната доза е една таблетка Бловарак **2,5 mg** два пъти дневно, ако:
- имате силно намалена бъбречна функция;
- **за Вас са приложими две или повече от следните условия:**
  - резултатите от кръвните Ви изследвания показват нарушена бъбречна функция

(стойността на серумния креатинин е 1,5 mg/dl (133 микромола/l) или по-висока);
- сте на 80 или повече години;
- телесното Ви тегло е 60 kg или по-ниско.

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер. Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължите лечението Ви.

<u>За лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на белите дробове</u>
Препоръчителната доза е **две таблетки** Бловарак **5 mg** два пъти дневно през първите 7 дни, например две таблетки сутрин и две вечер.
След 7 дни препоръчителната доза е **една таблетка** Бловарак **5 mg** два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер.

<u>За предотвратяване на повторно образуване на кръвни съсиреци след завършване на 6-месечен курс на лечение</u>
Препоръчителната доза е една таблетка Бловарак **2,5 mg** два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер.
Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължите лечението Ви.

<u>Употреба при деца и юноши</u>

За лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното образуване на кръвни съсиреци във вените или в кръвоносните съдове на белите Ви дробове.
Винаги приемайте или давайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият или на детето Ви лекар или фармацевт, Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия или на детето Ви лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Опитайте се да приемате или давате дозата по едно и също време всеки ден, за да се постигне най-добър ефект от лечението.

Дозата на Бловарак зависи от телесното тегло и ще бъде изчислена от лекаря.

Препоръчителната доза за деца и юноши с телесно тегло най-малко 35 kg е **две таблетки** Бловарак **5 mg** два пъти дневно през първите 7 дни, например две сутрин и две вечер.

След 7 дни препоръчителната доза е **една таблетка** Бловарак **5 mg** два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер.

За родители или полагащи грижи лица: моля, наблюдавайте детето, за да се уверите, че е приета пълната доза.

Важно е да спазвате планираните посещения при лекаря, тъй като може да се наложи дозата да бъде коригирана с промяната на теглото.

<u>Вашият лекар може да промени Вашето противосъсирващо лечение, както следва:</u>

Преминаване от Бловарак към противосъсирващи лекарства:

Спрете приема на Бловарак. Започнете лечението с противосъсирващото лекарство (например хепарин) по времето, в което би трябвало да вземете следващата таблетка.

Преминаване от противосъсирващи лекарства към Бловарак:
Спрете приема на противосъсирващите лекарства. Започнете лечение с Бловарак по времето, в което би трябвало да вземете следващата доза от противосъсирващото лекарство, след което продължете както обикновено.

Преминаване от противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин), към Бловарак:
Спрете приема на лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания и да Ви каже кога да започнете да приемате Бловарак.

Преминаване от Бловарак към противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин):
Ако Вашият лекар Ви каже, че трябва да започнете да приемате лекарството, съдържащо антагонист на витамин К, продължете да приемате Бловарак най-малко още 2 дни след първата доза от лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания и да Ви каже кога да спрете приема на Бловарак.

Пациенти, подложени на кардиоверзия
Ако Вашият нарушен сърдечен ритъм трябва да бъде възстановен до нормален чрез процедура, наречена кардиоверзия, приемайте това лекарство по времето, определено от Вашия лекар, за да се предотврати образуването на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на мозъка и други кръвоносни съдове в тялото Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза Бловарак
Незабавно уведомете Вашия лекар, ако сте приели по-голяма от предписаната доза от Бловарак. Вземете опаковката на лекарството със себе си, дори ако в нея не са останали таблетки.

Ако приемете по-голяма от препоръчителната доза Бловарак, рискът от кървене може да се повиши. Ако настъпи кървене, може да се наложи операция, кръвопреливане или друг вид лечение, които могат да неутрализират анти-Фактор Ха активността.

Ако сте пропуснали да приемете Бловарак
– Ако пропуснете сутрешната доза, приемете я веднага щом си спомните, като също така тя може да бъде приета заедно и с вечерната доза.
– Пропусната вечерна доза може да бъде приета само същата вечер. Не приемайте две дози на следващата сутрин, а вместо това продължете да спазвате схемата на прилагане два пъти дневно на следващия ден, както е препоръчано.

Ако не сте сигурни как да постъпите или сте пропуснали повече от една доза, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели приема на Бловарак
Не спирайте приема на това лекарство, без първо да се консултирате с Вашия лекар, защото рискът от образуване на кръвен съсирек може да бъде по-голям, ако прекратите лечението

твърде рано.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Най-честата обща нежелана реакция на това лекарство е кървене, което потенциално може да бъде животозастрашаващо и да изисква незабавна медицинска помощ.

Следните нежелани реакции са известни, ако приемате Бловарак за предотвратяване на образуването на кръвен съсирек в сърцето при пациенти с неравномерен сърдечен ритъм и поне един допълнителен рисков фактор.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)
- кървене, включително:
  - в очите;
  - в стомаха или червата;
  - от ректума;
  - наличие на кръв в урината;
  - от носа;
  - от венците;
  - синини по кожата и отоци;
- анемия, която може да причини умора или бледност;
- ниско кръвно налягане, което може да предизвика замайване или ускорен пулс;
- гадене (чувство за повдигане);
- кръвните изследвания може да покажат:
  - повишение на стойностите на гама-глутамилтрансферазата (GGT).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)
- кървене:
  - в мозъка или гръбначния стълб;
  - в устата или кръв в храчките при кашляне;
  - в корема или от влагалището;
  - ярка/червена кръв в изпражненията;
  - кървене след операцията, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране;
  - от хемороид;
  - изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или урината.
- намален брой тромбоцити в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- кръвните изследвания може да покажат:
  - нарушена чернодробна функция;
  - повишение на стойностите на някои чернодробни ензими;
  - повишение на стойностите на билирубина, продукт, който се получава при разграждането на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите.

– кожен обрив;
– сърбеж;
– косопад;
– алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако забележите някой от тези симптоми.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
– кървене:
  – в белите дробове или гърлото;
  – в пространството зад коремната кухина;
  – в мускулите.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)
– кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледа зона с тъмен кръг по края) *(еритема мултиформе)*.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
– възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата или поява на синини;
– кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност за правилно функциониране на бъбреците (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Следните нежелани реакции са известни, ако приемате Бловарак за лечение или предотвратяване на повторна поява на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на белите дробове.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)
– кървене, включително:
  – от носа;
  – от венците;
  – наличие на кръв в урината;
  – синини по кожата и отоци;
  – в стомаха, червата или от ректума;
  – в устата;
  – вагинално кървене.
– анемия, която може да причини умора или бледност;
– намален брой на тромбоцитите в кръвта (може да повлияе кръвосъсирването);
– гадене (чувство за повдигане);
– кожен обрив;
– кръвните изследвания може да покажат:
  – повишение на стойностите на гама-глутамилтрансферазата (GGT) или аланин аминотрансферазата (ALT).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)
– ниско кръвно налягане, което може да предизвика замайване или ускорен пулс;

  - кървене:
  - в очите;
  - в устата или кръв в храчките при кашляне;
  - ярка/червена кръв в изпражненията;
  - изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или урината.
  - кървене, появяващо се след всяка операция, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране;
  - от хемороид;
  - в мускулите.
- сърбеж;
- косопад;
- алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако забележите някой от тези симптоми.
- кръвните изследвания може да покажат:
  - нарушена чернодробна функция;
  - повишение на стойностите на някои чернодробни ензими;
  - повишение на стойностите на билирубина, продукт, който се получава при разграждането на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
- кървене:
  - в мозъка или гръбначния стълб;
  - в белите дробове.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- кървене:
  - в корема или пространството зад коремната кухина;
- кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледа зона с тъмен кръг по края) (еритема мултиформе);
- възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата или поява на синини;
  - кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност за правилно функциониране на бъбреците (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

<u>Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши</u>
Уведомете незабавно лекаря на детето, ако забележите някой от следните симптоми:
- алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. Честотата на тези нежелани реакции е честа (може да засегнат до 1 на 10 души).

Като цяло нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, лекувани с Бловарак, са сходни по вид с тези, наблюдавани при възрастни, и са предимно леки до умерени по тежест.

Нежеланите реакции, наблюдавани по-често при деца и юноши, са кървене от носа и необичайно вагинално кървене.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- кървене, включително:
  - вагинално;
  - от носа.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)
- кървене, включително:
  - от венците;
  - наличие на кръв в урината;
  - синини по кожата и отоци;
  - от червата или ректума;
  - ярка/червена кръв в изпражненията;
  - кървене след операция, включително образуване на синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране.
- косопад;
- анемия, която може да причини умора или бледност;
- намален брой на тромбоцитите в кръвта на детето (може да повлияе на кръвосъсирването);
- гадене (чувство за повдигане);
- кожен обрив;
- сърбеж;
- ниско кръвно налягане, което може да предизвика замаяност или ускорен пулс при детето;
- кръвните изследвания може да покажат:
  - нарушена чернодробна функция;
  - повишение на стойностите на някои чернодробни ензими;
  - повишение на стойностите на аланин аминотрансферазата (ALT).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- кървене:
  - в корема или пространството зад коремната кухина;
  - в стомаха;
  - в очите;
  - в устата;
  - от хемороид;
  - в устата или кръв в храчките при кашляне;
  - в мозъка или гръбначния стълб;
  - в белите дробове;
  - в мускулите.
- кожен обрив, при който може да се образува мехури и който изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледа зона с тъмен кръг по края) (еритема мултиформе);
- възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата или поява на

синини;
  - кръвните изследвания може да покажат:
  - повишение на стойностите на гама-глутамилтрансферазата (GGT);
- изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или в урината.
- кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност за правилно функциониране на бъбреците (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.
Можете също да съобщите нежелани реакции директно на:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)
Ул. „Дамян Груев“ № 8
1303, гр. София
Тел.: +359 2 8903 417
уебсайт: www.bda.bg
Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Бловарак

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Бловарак
- Активното вещество е апиксабан. Всяка таблетка съдържа 5 mg апиксабан.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: манитол (E421), микрокристална целулоза (E460), натриев лаурилсулфат, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат
  - Филмово покритие: хипромелоза тип 2910/6 (E464), титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат, макрогол 3350, триацетин (E1518), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

Как изглежда Бловарак и какво съдържа опаковката
Продължовати, двойноизпъкнали, розови филмирани таблетки.

Блистери от Al/PVC/PVDC. Картонени опаковки по 14, 20, 28, 56, 60, 168 и 200 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Карта на пациента: важна информация за пациента
В опаковката на Бловарак, заедно с листовката, ще намерите Карта на пациента или Вашият лекар може да Ви даде подобна карта.
Тази Карта на пациента съдържа информация, която ще бъде полезна за Вас и ще предупреди други лекари, че приемате Бловарак. **Трябва винаги да носите тази карта със себе си**.

1. Вземете картата.
2. Отделете тази на Вашия език (това е улеснено чрез перфорираните краища).
3. Попълнете следните раздели или помолете Вашия лекар да го направи:
– Име:
– Дата на раждане:
– Показание:
– Доза: ..... mg два пъти дневно
– Име на лекаря:
– Телефон на лекаря:
4. Сгънете картата и я носете винаги със себе си.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Франция

Производител

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
(Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.)
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Полша

Този лекарствен продукт е разрешен в държавите – членки на ЕИП под следните имена:

България	Бловарак 5 mg филмирани таблетки
Белгия	Blovarak 5 mg comprimés pelliculés/filmomhulde tabletten/Filmtabletten
Гърция	Blovarak 5 mg film-coated tablets
Ирландия	Blovarak 5 mg film-coated tablets
Люксембург	Blovarak 5 mg comprimés pelliculés/filmomhulde tabletten/Filmtabletten

Румъния	Blovarak 5 mg film-coated tablets
Испания	Blovarak 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Дата на последно преразглеждане на листовката: 10/2026 г.