

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

**ELIQUIS** 2,5 mg filmom obložene tablete  
apiksaban

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Jedna filmom obložena tableta od 2,5 mg sadrži 51,4 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Okrugle tablete žute boje (prečnika 5,95 mm), s utisnutom oznakom 893 s jedne i 2½ s druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih bolesnika sa nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAF) koji imaju jedan ili više faktora rizika poput pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA); dobi  $\geq 75$  godina; hipertenzije; šećerne bolesti; simptomatskog zatajivanja srca (NYHA kategorija  $\geq$  II).

Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevenција ponavljajućih DVT i PE kod odraslih (vidjeti dio 4.4 za hemodinamski nestabilne bolesnike s PE).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

*Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTEp): elektivni hirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka ili koljena*

Preporučena doza lijeka Eliquis je 2,5 mg peroralno dvaput na dan. Početnu dozu treba uzeti 12 do 24 sata nakon hirurškog zahvata.

Kod donošenja odluke o vremenu primjene lijeka, unutar zadanog vremenskog raspona, ljekari mogu uzeti u obzir potencijalne koristi ranije antikoagulantne terapije za profilaksu venskih tromboembolijskih događaja, kao i rizike od krvarenja nakon hirurškog zahvata.

*Kod bolesnika podvrgnutih hirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka*

Preporučeno trajanje liječenja je 32 do 38 dana.

*Kod bolesnika podvrgnutih hirurškom zahvatu ugradnje endoproteze koljena*

Preporučeno trajanje liječenja je 10 do 14 dana.

*Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod bolesnika sa nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAF)*

Preporučena doza lijeka Eliquis je 5 mg peroralno dvaput na dan.

### Smanjenje doze

Preporučena doza lijeka Eliquis je 2,5 mg peroralno dvaput na dan kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya koji imaju barem dvije od sljedećih karakteristika: dob  $\geq$  80 godina, tjelesna težina  $\leq$  60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu  $\geq$  1,5 mg/dl (133 mikromola/l).

Liječenje mora biti dugotrajno.

### Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)

Preporučena doza lijeka apiksaban u liječenju akutne DVT i u liječenju PE je 10 mg peroralno dvaput na dan tokom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg peroralno dvaput na dan. U skladu s dostupnim medicinskim smjernicama, kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim faktorima rizika (npr. nedavni hirurški zahvat, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza apiksabana u prevenciji ponavljajućih DVT i PE je 2,5 mg peroralno dvaput na dan. Kada je indicirana prevencija ponavljajućih DVT i PE, treba započeti s dozom od 2,5 mg dvaput na dan nakon završetka 6-mjesečnog liječenja apiksabanom u dozi 5 mg dvaput na dan ili s drugim antikoagulansom, kao što je navedeno u Tabeli 1 u nastavku (vidjeti također dio 5.1).

**Tabela 1: Preporuka doze (VTEt)**

	Režim doziranja	Maksimalna dnevna doza
Liječenje DVT ili PE	10 mg dvaput na dan tokom prvih 7 dana	20 mg
	nakon čega slijedi 5 mg dvaput na dan	10 mg
Prevencija ponavljajućih DVT i/ili PE nakon završetka 6-mjesečnog liječenja DVT ili PE	2,5 mg dvaput na dan	5 mg

Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije stvarnim potrebama individualnog bolesnika nakon detaljne procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

### Propuštena doza

Ako propusti uzeti dozu, bolesnik odmah mora uzeti Eliquis i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

### Prelazak na druge lijekove

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na Eliquis (i obrnuto) može se izvršiti kod primjene sljedeće doze po rasporedu (vidjeti dio 4.5). Ti se lijekovi ne smiju primijeniti istovremeno.

### Prelazak s terapije antagonistima vitamina K (VKA) na Eliquis

Kad bolesnika koji prelazi s terapije antagonistom vitamina K (VKA) na Eliquis, treba prekinuti liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K te započeti primjenu lijeka Eliquis kad međunarodni normalizovani omjer (INR) bude  $< 2$ .

### Prelazak s lijeka Eliquis na terapiju antagonistom vitamina K (VKA)

Tokom prelaska s lijeka Eliquis na antagonist vitamina K (VKA), treba nastaviti primjenjivati Eliquis još barem 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K. Nakon 2 dana istovremene primjene lijeka Eliquis i antagonistom vitamina K, treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka Eliquis. Istovremenu primjenu lijeka Eliquis i antagonistom vitamina K treba nastaviti dok INR ne bude  $\geq 2$ .

### Starije osobe

VTEp i VTEt - nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

NVAF - nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze (vidjeti

*Smanjenje doze na početku dijela 4.2).*

#### Oštećenje bubrežne funkcije

Kod bolesnika sa blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije primjenjuju se sljedeće preporuke:

- u prevenciji VTE kod elektivnog hirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), u liječenju DVT, u liječenju PE i u prevenciji ponavljajućih DVT i PE (VTEt), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod bolesnika sa nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAf) i serumskim kreatininom  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromola/l) povezanim s dobi  $\geq 80$  godina ili tjelesnom težinom  $\leq 60$  kg, potrebno je smanjenje doze kako je prethodno opisano. U odsutnosti drugih kriterija za smanjenje doze (dob, tjelesna težina), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2):

- u prevenciji VTE kod elektivnog hirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), u liječenju DVT, u liječenju PE i u prevenciji ponavljajućih DVT i PE (VTEt) apiksaban treba primjenjivati uz oprez;
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya bolesnici moraju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina  $< 15$  ml/min ili kod bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva te se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Eliquis je kontraindikovano kod bolesnika s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Kod bolesnika sa blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B) lijek treba primjenjivati uz oprez. Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici kod kojih je povišen nivo enzima jetre enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST)  $> 2$  x gornje granice normale (GGN) ili kod kojih je ukupni bilirubin  $\geq 1,5$  x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Iz tog razloga se u navedenoj populaciji Eliquis treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije početka liječenja lijekom Eliquis treba provesti testove funkcije jetre.

#### Tjelesna težina

VTEp i VTEt - nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

NVAf - nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze (vidjeti *Smanjenje doze* na početku dijela 4.2).

#### Pol

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

#### Bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji (NVAf)

Primjena apiksabana može se nastaviti kod pacijenata koje treba podvrgnuti kateterskoj ablaciji (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

#### Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

S primjenom apiksabana može se započeti ili nastaviti kod pacijenata s NVAf-om kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

Kod pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima, treba razmotriti izuzimanje lijevog atrijsalnog tromba pomoću pristupa vođenog snimanjem (npr. transezofagealna ehokardiografija (TEE) ili snimanje kompjuterizovanom tomografijom (CT)) prije kardioverzije, u skladu sa ustanovljenim medicinskim smjernicama.

Kod pacijenata kod kojih se tek započinje terapija apiksabanom, 5 mg treba dati dvaput dnevno barem 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije kako bi se osigurala adekvatna antikoagulacija (vidjeti dio 5.1). Doza se treba umanjiti na 2,5 mg apiksabana dvaput dnevno barem 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) ako pacijent ispunjava kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove iznad *Smanjenje doze* i *Oštećenje bubrežne funkcije*).

Ako je kardioverziju nužno provesti prije nego što je moguće dati 5 doza apiksabana, potrebno je primijeniti udarnu dozu od 10 mg, a nakon toga dozu od 5 mg dvaput na dan. Kod pacijenata koji ispunjavaju kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove *Smanjenje doze* i *Oštećenje bubrežne funkcije* u prethodnom tekstu), režim doziranja treba smanjiti na udarnu dozu od 5 mg te nakon toga primijeniti dozu od 2,5 mg dvaput na dan. Udarna doza treba biti primijenjena najmanje 2 sata prije kardioverzije (vidjeti dio 5.1).

Kod svih pacijenata koje treba podvrgnuti kardioverziji, prije kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je pacijent uzeo apiksaban kako je propisano. Pri donošenju odluka o početku i trajanju liječenja treba uzeti u obzir preporuke važećih smjernica za antikoagulacijsko liječenje pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

#### Bolesnici s NVAF-om i akutnim koronarnim sindromom (ACS) i/ili perkutanom koronarnom intervencijom (PCI)

Postoji ograničeno iskustvo liječenja apiksabanom pri preporučenoj dozi za bolesnike s NVAF-om kada se koristi u kombinaciji sa antitrombotičnim lijekovima kod bolesnika s ACS i/ili koji se podvrgavaju PCI nakon što je postignuta hemostaza (vidjeti dijelove 4.4, 5.1).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eliquis kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Eliquis treba progutati sa vodom, sa hranom li bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete Eliquis mogu se zdrobiti i otopiti u vodi ili 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, ili u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno (vidjeti dio 5.2). Alternativno, tablete Eliquis mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5%-tne otopine glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde (vidjeti dio 5.2). Zdrobljene tablete Eliquis stabilne su u vodi, 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje.
- Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 5.2).
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim faktorom rizika za značajno krvarenje. To može uključivati sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnosti malignih novotvorina kod kojih postoji velik rizik od krvarenja, nedavne ozljede mozga ili kičme, nedavnog hirurškog zahvata na mozgu, kičmi ili očima, nedavnog intrakranijalnog krvarenja, utvrđenih ili suspektih varikoziteta jednjaka, arterijskovenskih malformacija, vaskularnih aneurizmi ili značajnih abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih sudova.
- Istovremeno liječenje bilo kojim antikoagulansom, npr. nefrakcionim heparinom (UFH), heparinima male molekulske mase (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina

(fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, dabigatran itd.), osim u posebnom slučaju promjene antikoagulantne terapije (vidjeti dio 4.2), kad se nefrakcioni heparin daje u dozama nužnima za održavanje otvorenim centralnog venskog ili arterijskog katetera ili kad se UFH daje prilikom kateterske ablacije za liječenje atrijalne fibrilacije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

##### Rizik od krvarenja

Kao i kod primjene drugih antikoagulansa, bolesnike koji uzimaju apiksaban treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znakovi krvarenja. Ovaj lijek se preporučuje primjenjivati uz oprez kod bolesti kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja. Primjena apiksabana mora se prekinuti ako nastupi ozbiljno krvarenje (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u posebnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog hirurškog zahvata (vidjeti dio 5.1).

Raspoloživ je reverzni agens za aktivnost anti-faktora Xa apiksabana.

##### Interakcije sa drugim lijekovima koji utiču na hemostazu

Zbog povećanog rizika od krvarenja istovremeno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindikovano (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena apiksabana sa antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako se bolesnik istovremeno liječi s selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (ASK).

Nakon hirurškog zahvata ne preporučuje se istovremena primjena drugih inhibitora agregacije trombocita i apiksabana (vidjeti dio 4.5).

Kod bolesnika s fibrilacijom atriya i stanjima koja zahtijevaju monoterapiju ili dvojni terapiju antitrombocitnim lijekovima potrebno je provesti detaljnu procjenu potencijalnih koristi i potencijalnih rizika prije kombinovanja takve terapije s apiksabanom.

U kliničkom ispitivanju bolesnika sa fibrilacijom atriya istovremena primjena ASK-a povećala je rizik od velikog krvarenja kod primjene apiksabana sa 1,8% na godinu na 3,4% na godinu te rizik od krvarenja kod primjene varfarina sa 2,7% na godinu na 4,6% na godinu. U ovom je kliničkom ispitivanju istovremeno primjenjivano dvojno antitrombocitno liječenje u ograničenoj mjeri (2,1%) (vidjeti dio 5.1).

Kliničko ispitivanje uključivalo je bolesnike sa atrijskom fibrilacijom sa akutnim koronarnim sindromom (ACS) i/ili one koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) te sa planiranim razdobljem liječenja inhibitorom P2Y12 sa acetilsalicilnom kiselinom ili bez nje te oralnim antikoagulansom (ili apiksaban ili VKA) tokom 6 mjeseci. Istovremena primjena acetilsalicilne kiseline povećava rizik od velikog krvarenja prema ISTH (eng. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH - Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu) ili CRNM krvarenja (klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko) kod ispitanika liječenih apiksabanom sa 16,4% godišnje na 33,1% godišnje (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju visikorizičnih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma bez atrijske fibrilacije, koji su karakterisani višestrukim srčanim i nesrčanim popratnim bolestima, koji su primili ASK ili kombinaciju ASK-a i klopidogrela, prijavljen je značajan porast rizika od velikog krvarenja prema ISTH, za apiksaban (5,13% na godinu) u odnosu na placebo (2,04% na godinu).

##### Primjena trombolitičkih lijekova u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara

Iskustvo sa primjenom trombolitičkih lijekova u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara kod bolesnika koji uzimaju apiksaban vrlo je ograničeno (vidjeti dio 4.5).

#### Bolesnici s protetskim srčanim zaliscima

Sigurnost i djelotvornost apiksabana nije ispitivana kod bolesnika sa protetskim srčanim zaliscima, sa ili bez fibrilacije atriya. Stoga, ne preporučuje se primjena apiksabana u ovom stanju.

#### Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući apiksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebno se ne preporučuju kod bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela), kod kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano sa povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

#### Hirurški zahvati i invazivni postupci

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 48 sati prije elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnog postupka kod kojih postoji umjeren ili visok rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti vjerovatnost klinički značajnog krvarenja ili kod kojih je rizik od krvarenja neprihvatljiv.

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 24 sata prije elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnog postupka kod kojih postoji mali rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se očekuje minimalno krvarenje, krvarenje na mjestu koje nije kritično ili koje se lako može kontrolisati.

Ako se hirurški zahvat ili invazivni postupak ne mogu odgoditi, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza, uzevši u obzir povećani rizik od krvarenja. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost interventnog zahvata.

Apiksaban se mora početi ponovo uzimati što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili hirurškog zahvata, ako to dopušta klinička situacija i ako je uspostavljena adekvatna hemostaza (za kardioverziju vidjeti dio 4.2).

Kod pacijenata koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji za liječenje atrijalne fibrilacije, terapija apiksabanom se ne mora prekidati (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

#### Privremeni prekid liječenja

Prekid liječenja antikoagulansima, uključujući apiksaban, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod bolesnika povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuštanje doze, a ako se iz bilo kojeg razloga antikoagulacijska terapija apiksabanom mora privremeno prekinuti, liječenje treba ponovno uvesti što je prije moguće.

#### Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kad se kod bolesnika liječenih antitromboticima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili izvodi spinalna/epiduralna punkcija postoji rizik od nastajanja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može prouzrokovati dugotrajnu ili trajnu paralizu. Postoperativna primjena trajnog epiduralnog katetera ili istovremena primjena lijekova koji utiču na hemostazu mogu povećati rizik od navedenih događaja. Trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti barem 5 sati prije primjene prve doze apiksabana. Rizik također mogu povećati traumatske ili ponovne epiduralne ili spinalne punkcije. Bolesnike treba često kontrolisati zbog moguće pojave znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se primijeti neurološko oštećenje, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. Prije neuroaksijalne intervencije ljekar mora razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik kod bolesnika koji uzimaju antikoagulanse ili kod bolesnika koji će primati antikoagulantnu terapiju za tromboprolifaksu.

Nema kliničkog iskustva sa primjenom apiksabana u kombinaciji s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. Ako za tim postoji potreba, a na osnovu opštih farmakokinetičkih svojstava apiksabana, između posljednje doze apiksabana i uklanjanja katetera treba proći 20-30 sati (tj. 2 x poluživota) i prije uklanjanja katetera treba preskočiti barem jednu dozu. Sljedeća doza apiksabana smije se dati najranije 5 sati nakon uklanjanja katetera. Kao i kod svih novih antikoagulansa, iskustvo s neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga je potreban poseban oprez kod primjene apiksabana uz neuroaksijalnu blokadu.

#### Hemodinamski nestabilni bolesnici sa PE ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Apiksaban se ne preporučuje kao alternativa nefrakcionom heparinu kod bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili kod kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija jer sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

#### Bolesnici sa aktivnim rakom

Bolesnici sa aktivnim rakom mogu biti izloženi visokom riziku od venske tromboembolije i pojave krvarenja. Ako se apiksaban razmatra za liječenje DVT ili PE kod bolesnika sa rakom, potrebna je pažljiva ocjena omjera koristi i rizika (vidjeti i dio 4.3).

#### Bolesnici sa oštećenjem bubrežne funkcije

Ograničeni klinički podaci ukazuju na to da su koncentracije apiksabana u plazmi povišene kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za prevenciju VTE kod elektivnog hirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), liječenje DVT, liječenje PE i prevenciju ponavljajućih DVT i PE (VTEt) apiksaban treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod bolesnika sa nevalvularnom fibrilacijom atriya, bolesnika sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) i bolesnika kod kojih je kreatinin u serumu  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromola/l) te su u dobi  $\geq 80$  godina ili su tjelesne težine  $\leq 60$  kg, moraju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2);

Kod bolesnika sa klirensom kreatinina  $< 15$  ml/min, ili kod bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva stoga se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Stariji bolesnici

Rizik od krvarenja može se povećati sa porastom životne dobi (vidjeti dio 5.2).

Također, kod starijih bolesnika se istovremena primjena apiksabana i ASK-a mora provoditi oprezno zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja.

#### Tjelesna masa

Niska tjelesna masa ( $< 60$  kg) može povisiti rizik od krvarenja (vidjeti dio 5.2).

#### Bolesnici sa oštećenjem funkcije jetre

Apiksaban je kontraindikovano kod bolesnika sa bolešću jetre udruženom sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se kod bolesnika sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Lijek treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika sa blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici kod kojih je povišen nivo jetrenih enzima (ALT/AST  $> 2$  x GGN) ili kod kojih je ukupni bilirubin  $\geq 1,5$  x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Iz tog razloga se u navedenoj populaciji Eliquis

treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2). Prije početka liječenja lijekom Eliquis treba provesti testove jetrene funkcije.

#### Interakcija sa inhibitorima izoenzima 3A4 citohroma P450 (CYP3A4) i P-glikoproteina (P-gp)

Primjena apiksabana ne preporučuje se kod bolesnika koji istovremeno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir). Ti lijekovi mogu dvostruko povećati izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.5) ili čak i više ako postoje dodatni faktori koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje bubrežne funkcije).

#### Interakcija sa induktorima CYP3A4 i P-gp-a

Istovremena primjena apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) može smanjiti izlaganje apiksabanu za ~50%. U kliničkom ispitivanju kod bolesnika sa fibrilacijom atriya uočena je smanjena djelotvornost i povećan rizik od krvarenja kod istovremene primjene apiksabana i snažnih induktora CYP3A4 i P-gp-a u poređenju s primjenom samo apiksabana.

Kod bolesnika koji istovremeno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dio 4.5):

- u prevenciji VTE kod elektivnog hirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod bolesnika sa nevalvularnom fibrilacijom atriya i u prevenciji ponavljajućih DVT i PE apiksaban treba primjenjivati uz oprez;
- u liječenju DVT i liječenju PE, apiksaban se ne smije primjenjivati jer se može ugroziti djelotvornost.

#### Hirurški zahvat kod prijeloma kuka

Nisu provedena klinička ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene apiksabana kod bolesnika koji su bili podvrgnuti hirurškom zahvatu zbog prijeloma kuka. Stoga se primjena apiksabana kod takvih bolesnika ne preporučuje.

#### Laboratorijski parametri

Mehanizam djelovanja apiksabana očekivano utiče na rezultate testova zgrušavanja [npr. protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)]. Kod primjene uobičajene terapijske doze lijeka, uočene promjene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja su male i podložne visokom stepenu varijabilnosti (vidjeti dio 5.1).

#### Informacija o pomoćnim supstancama

Eliquis sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, ukupnim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, odnosno, suštinski je bez natrijuma.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istovremena primjena apiksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan), snažnim inhibitorom CYP3A4 i P-gp-a, udvostručila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana i dovela do porasta prosječnog  $C_{max}$  apiksabana za 1,6 puta.

Primjena apiksabana ne preporučuje se kod bolesnika koji istovremeno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori kao CYP3A4 tako i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (npr.ritonavir) (vidjeti dio 4.4).



Očekuje se da će aktivne supstance koje se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. amiodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, kinidin, verapamil) u manjoj mjeri povećati koncentraciju apiksabana u plazmi. Kod istovremene primjene s lijekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana. Na primjer, primjena diltiazema (360 mg jedanput na dan), koji se smatra umjereno jakim inhibitorom CYP3A4 i slabim inhibitorom P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,4 puta, a vrijednost  $C_{max}$  1,3 puta. Primjena naproksena (jedna doza od 500 mg), koji inhibiše P-gp-a, ali ne i CYP3A4, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost  $C_{max}$  1,6 puta. Klaritromicin (500 mg, dvaput na dan), koji je inhibitor P-gp-a i snažan inhibitor CYP3A4, povećao je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,6 puta, a vrijednost  $C_{max}$  1,3 puta.

#### Induktori citohroma CYP3A4 i P-gp-a

Istovremena primjena apiksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4 i P-gp-a, smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za 54%, a vrijednost  $C_{max}$  za 42%. Istovremena primjena apiksabana s drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) također može dovesti do smanjenja koncentracije apiksabana u plazmi. Kod istovremene primjene s takvim lijekovima nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana, ali kod bolesnika koji istovremeno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp apiksaban treba primjenjivati uz oprez u prevenciji VTE kod elektivnog hirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske i u prevenciji ponavljajućih DVT i PE.

Apiksaban se ne preporučuje u liječenju DVT i PE kod bolesnika koji istovremeno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp jer se može ugroziti djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

#### Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita SSRI/SNRI i NSAIL-i

Zbog povećanog rizika od krvarenja istovremeno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindikovano osim u posebnim okolnostima pri promjeni terapije antikoagulansima, kada se UFH daje u dozama neophodnim za održavanje otvorenim centralnog venskog ili arterijskog katetera ili kada se UFH daje tokom kateterske ablacije za liječenje atrijske fibrilacije (vidjeti dio 4.3).

Nakon kombinovane primjene enoksaparina (jedna doza od 40 mg) i apiksabana (jedna doza od 5 mg) uočen je aditivan učinak na aktivnost anti-faktora Xa.

Kod istovremene primjene apiksabana i ASK-a u dozi od 325 mg jedanput na dan nisu primijećene farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije.

Istovremena primjena apiksabana i klopidogrela (75 mg jedanput na dan) ili kombinacije 75 mg klopidogrela i 162 mg ASK-a jedanput na dan, ili prasugrela (60 mg, nakon čega slijedi 10 mg jedanput na dan) u ispitivanjima faze I nije pokazala značajno produženje vremena krvarenja ni dodatnu inhibiciju agregacije trombocita u poređenju sa primjenom antitrombocitnih lijekova bez apiksabana. Promjene rezultata testova zgrušavanja (PV, INR i aPTV) bile su konzistentne sa učincima apiksabana primijenjenog samostalno.

Primjena naproksena (500 mg), inhibitora P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost  $C_{max}$  1,6 puta. Opažene su odgovarajuće promjene rezultata testova zgrušavanja za apiksaban. Nakon istovremene primjene apiksabana i naproksena nisu primijećene promjene u učinku naproksena na agregaciju trombocita izazvanu arahidonskom kiselinom niti klinički značajno produženje vremena krvarenja.

Uprkos tim nalazima, neki pojedinci mogu imati izraženiji farmakodinamički odgovor kod istovremene primjene antitrombocitnih lijekova i apiksabana. Potreban je oprez kod istovremene primjene lijeka Apiksaban s SSRI/SNRI, NSAIL-ima, acetilsalicilnom kiselinom i/ili inhibitorima P2Y<sub>12</sub> jer oni obično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo istovremene primjene sa drugim inhibitorima agregacije trombocita (kao što su antagonisti receptora GPIIb/IIIa, dipiridamol, dekstran ili sulfpirazon) ili trombolitičkim agensima. Pošto takvi agensi povećavaju rizik od krvarenja, ne preporučuje se istovremena primjena tih lijekova sa apiksabanom (vidjeti dio 4.4).

#### Ostali istovremeno primijenjeni lijekovi

Kod istovremene primjene apiksabana i atenolola ili famotidina nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Istovremena primjena apiksabana u dozi od 10 mg s atenololom u dozi od 100 mg nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku apiksabana. Nakon istovremene primjene navedena dva lijeka srednja vrijednost AUC-a je bila 15% niža, a  $C_{max}$  18% niža nego kad su ti lijekovi primijenjeni samostalno. Primjena apiksabana u dozi od 10 mg sa famotidinom u dozi od 40 mg nije uticala na AUC ni  $C_{max}$  apiksabana.

#### Učinak apiksabana na druge lijekove

Ispitivanja apiksabana *in vitro* pokazala su da on nema inhibicijski učinak na aktivnost CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) te da je slab inhibitor aktivnosti CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) pri koncentracijama koje su značajno više od vršne koncentracije lijeka u plazmi zabilježene kod bolesnika. Pri koncentracijama do 20  $\mu M$  apiksaban nije indukovao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da bi apiksaban mogao izmijeniti metabolički klirens istovremeno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju. Apiksaban nije značajan inhibitor P-gp.

U ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, opisanima u nastavku, apiksaban nije značajno izmijenio farmakokinetiku digoksina, naproksena ni atenolola.

#### *Digoksin*

Istovremena primjena apiksabana (20 mg jedanput na dan) i digoksina (0,25 mg jedanput na dan), supstrata P-gp-a, nije uticala na AUC ni  $C_{max}$  digoksina. Stoga, apiksaban ne inhibiše transport supstrata u kojem posreduje P-gp.

#### *Naproksen*

Istovremena primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i jedne doze naproksena (500 mg), često korištenog NSAID-a, nije uticala na AUC niti  $C_{max}$  naproksena.

#### *Atenolol*

Istovremena primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i atenolola (100 mg), uobičajenog beta-blokatora, nije izmijenila farmakokinetiku atenolola.

#### Aktivni uglj

Primjena aktivnog uglja umanjuje izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.9).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni apiksabana kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktno niti indirektno štetno djelovanje u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru predostrožnosti, poželjno je izbjegavati upotrebu apiksabana tokom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se apiksaban ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi. Dostupni podaci kod životinja ukazuju da se apiksaban izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Nužno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja apiksabanom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama koje su dobile dozu apiksabana nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Eliquis ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 7 kliničkih ispitivanja faze III koja su uključivala više od 21000 bolesnika: više od 5000 bolesnika u ispitivanjima VTEp, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 20 dana, više od 11 000 bolesnika u ispitivanjima NVAF, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 1,7 godina i u više od 4000 bolesnika u liječenju VTE (VTEt), u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 221 dana (vidjeti dio 5.1).

Česte nuspojave bile su krvarenje, kontuzija, epistaksa i hematoma (vidjeti Tabellu 2 za profil nuspojava i učestalosti po indikaciji).

U ispitivanjima prevencije venskih tromboembolijskih događaja nuspojave su se pojavile kod ukupno 11% bolesnika liječenih apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan. Ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem pri primjeni apiksabana bila je 10% u ispitivanjima apiksabana u odnosu na enoksaparin.

U ispitivanjima NVAF, ukupna incidencija nuspojava povezanih sa krvarenjem pri primjeni apiksabana iznosila je 24,3% u ispitivanju apiksabana u odnosu na varfarin te 9,6% u ispitivanju apiksabana u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu. U ispitivanju apiksabana u odnosu na varfarin incidencija značajnog gastrointestinalnog krvarenja prema ISTH (uključujući krvarenje u gornjem i donjem dijelu GI trakta i rektalno krvarenje) pri primjeni apiksabana iznosila je 0,76% na godinu. Incidencija značajnog intraokularnog krvarenja prema ISTH kod primjene apiksabana iznosila je 0,18% na godinu.

U ispitivanjima VTEt, ukupna incidencija nuspojava povezanih sa krvarenjem pri primjeni apiksabana iznosila je 15,6% u ispitivanju apiksabana u odnosu na enoksaparin/varfarin te 13,3% u ispitivanju apiksabana u odnosu na placebo (vidjeti dio 5.1).

##### Tabelarni prikaz nuspojava

Tabela 2 prikazuje nuspojave kod VTEp, NVAF i VTEt, razvrstane prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tabela 2: Tabelarni prikaz nuspojava**

Klasifikacija organskog sistema	Prevenција VTE kod odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih bolesnika sa nevalvularnom fibrilacijom atriya, koji imaju jedan ili više faktora rizika (NVAF)	Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			
Anemija	Često	Često	Često
Trombocitopenija	Manje često	Manje često	Često
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>			
Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija	Rijetko	Manje često	Manje često
Pruritus	Manje često	Manje često	Manje često*

Angioedem	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			
Krvarenje u mozgu†	Nepoznato	Manje često	Rijetko
<i>Poremećaji oka</i>			
Krvarenje u oku (uključujući konjunktivalno krvarenje)	Rijetko	Često	Manje često
<i>Vaskularni poremećaji</i>			
Krvarenje, hematom	Često	Često	Često
Hipotenzija (uključujući hipotenziju tokom zahvata)	Manje često	Često	Manje često
Intraabdominalno krvarenje	Nepoznato	Manje često	Nepoznato
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			
Epistaksa	Manje često	Često	Često
Hemoptiza	Rijetko	Manje često	Manje često
Krvarenje iz respiratornog trakta	Nepoznato	Rijetko	Rijetko
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>			
Mučnina	Često	Često	Često
Krvarenje u probavnom sistemu	Manje često	Često	Često
Hemoroidalno krvarenje,	Nepoznato	Manje često	Manje često
Krvarenje u ustima	Nepoznato	Manje često	Često
Hematohezija	Manje često	Manje često	Manje često
Rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive	Rijetko	Često	Često
Retroperitonealno krvarenje	Nepoznato	Rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
Odstupanja od normalnih vrijednosti testova jetrene funkcije, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje bilirubina u krvi	Manje često	Manje često	Manje često
Povišenje gama-glutamilttransferaze	Manje često	Često	Često
Povišenje alanin aminotransferaze	Manje često	Manje često	Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Kožni osip	Nepoznato	Manje često	Često
Alopecija	Rijetko	Manje često	Manje često
Multiformni eritem	Nepoznato	Vrlo rijetko	Nepoznato
Kožni vaskulitis	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			
Krvarenje u mišićima	Rijetko	Rijetko	Manje često
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>			
Hematurija	Manje često	Često	Često
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			
Abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	Manje često	Manje često	Često
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			
Krvarenje na mjestu primjene	Nepoznato	Manje često	Manje često
<i>Pretrage</i>			
Pozitivno okultno krvarenje	Nepoznato	Manje često	Manje često

<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>			
Kontuzija	Često	Često	Često
Krvarenje nakon hirurškog zahvata (uključujući hematoma nakon hirurškog zahvata, krvarenje iz rane, hematoma na mjestu punkcije žile i krvarenje na mjestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje na mjestu reza (uključujući hematoma na mjestu reza), krvarenje tokom hirurškog zahvata	Manje često	Manje često	Manje često
Traumatsko krvarenje	Nepoznato	Manje često	Manje često

\* Nije bilo pojava generalizovanog pruritusa u CV185057 (dugoročna prevencija VTE-a)

† Pojam „krvarenje u mozgu“ obuhvata sva intrakranijalna ili intraspinalna krvarenja (tj. hemoragijski moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelumu, intraventrikularna ili subduralna krvarenja).

Primjena apiksabana može biti povezana sa povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može prouzrokovati posthemoragijsku anemiju. Znakovi, simptomi i težina variraju ovisno o mjestu i stepenu ili obimu krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte,
- na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili
- elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Predoziranje apiksabanom može povećati rizik od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, mora se prekinuti liječenje i istražiti uzrok krvarenja. Treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije, npr. hirurške hemostaze, transfuzije svježe smrznute plazme ili primjene reverznog agensa za inhibitore Xa faktora.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima apiksaban primijenjen peroralno kod zdravih ispitanika u dozama do 50 mg na dan tokom 3 do 7 dana (25 mg dvaput na dan tokom 7 dana ili 50 mg jedanput na dan tokom 3 dana) nije izazvao klinički značajne nuspojave.

Kod zdravih ispitanika, primjena aktivnog uglja 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze apiksabana od 20 mg smanjila je prosječni AUC apiksabana za 50% odnosno 27% i nije uticala na  $C_{max}$ . Prosječni poluživot apiksabana smanjio se sa 13,4 sati kad je lijek primijenjen samostalno na 5,3 sati kod primjene aktivnog uglja 2 sata nakon apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog uglja 6 sati nakon apiksabana. Stoga, primjena aktivnog uglja može biti korisna u slučaju predoziranja apiksabanom ili nehotičnog uzimanja lijeka.

U situacijama kada je neophodna reverzija antikoagulacije usljed krvarenja koje je opasno po život ili nekontrolisano, raspoloživ je reverzni agens za inhibitore faktora Xa (vidjeti dio 4.4). Takođe se može

razmotriti primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkog učinka apiksabana, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a kod zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja kod osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa kod bolesnika koji primaju apiksaban. Može se razmotriti višekratno doziranje i titiranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti konsultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

Hemodijaliza je smanjila AUC apiksabana za 14% kod bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (engl. end-stage renal disease, ESRD) kod peroralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Stoga, nije vjerovatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predoziranja apiksabanom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva, direktni inhibitori faktora Xa, ATC oznaka: B01AF02

#### Mehanizam djelovanja

Apiksaban je snažan, oralni, reverzibilan, direktan i visokoselektivan inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa. Za antitrombotsku aktivnost ne zahtijeva antitrombin III. Apiksaban inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugruške te aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema direktan učinak na agregaciju trombocita, ali indirektno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom aktivnosti faktora Xa, apiksaban sprečava stvaranje trombina i nastanak tromba. Neklinička ispitivanja apiksabana na životinjskim modelima pokazala su antitrombotsku djelotvornost u prevenciji arterijske i venske tromboze u dozama kod kojih je očuvana hemostaza.

#### Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci apiksabana održavaju njegov mehanizam djelovanja (inhibicija faktora Xa). Zahvaljujući inhibiciji faktora Xa, apiksaban produžava parametre testova zgrušavanja poput protrombinskog vremena (PV), INR-a i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV). Promjene uočene u navedenim testovima zgrušavanja pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podložne visokom stepenu varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih učinaka apiksabana. U testu stvaranja trombina apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Apiksaban također pokazuje anti-faktor Xa aktivnost, što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-faktor Xa aktivnosti, ali ti se rezultati razlikuju među testovima. Podaci iz kliničkih ispitivanja dostupni su samo za Rotachrom® Heparin hromogeni test. Anti-faktor Xa aktivnost blisko je i direktno linearno povezana s koncentracijama apiksabana u plazmi pa maksimalne vrijednosti doseže u vrijeme vršnih koncentracija apiksabana u plazmi. Povezanost između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti je približno linearna u širokom rasponu doza apiksabana.

Tablela 3 u nastavku pokazuje predviđenu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju. Kod bolesnika koji uzimaju apiksaban za prevenciju VTE nakon hirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najvišeg i najnižeg nivoa manja od 1,6 puta. Kod bolesnika sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najvišeg i najnižeg nivoa manja od 1,7 puta. Kod bolesnika koji uzimaju apiksaban za liječenje DTV i PE ili za prevenciju ponavljajućih DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najvišeg i najnižeg nivoa manja od 2,2 puta.

**Tabela 3: Predviđena izloženost apiksabanu u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost**

	Apiksaban C <sub>max</sub> (ng/mL)	Apiksaban C <sub>min</sub> (ng/mL)	Najviša anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/mL)	Najniža anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/mL)
Medijan [5., 95. percentil]				
<i>Prevenција VTE: elektivni hirurški zahvat ugradnje endoproteze koljena ili kuka</i>				
2,5 mg dva puta na dan	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<i>Prevenција moždanog udara i sistemske embolije: NVAF</i>				
2,5 mg dva puta na dan *	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg dva puta na dan	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)</i>				
2,5 mg dva puta na dan	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg dva puta na dan	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg dva puta na dan	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

\* Populacija s prilagođenom dozom po osnovu 2 od 3 kriterija smanjenja doze u ARISTOTLE ispitivanju.

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u posebnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog hirurškog zahvata.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTEp): elektivni hirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka ili koljena

Klinički program za apiksaban osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u prevenciji venskih tromboembolijskih događaja u širokom rasponu odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena. Ukupno su 8464 bolesnika randomizirana u dva pivotalna, dvostruko slijepa, multinacionalna ispitivanja u kojima se apiksaban u dozi od 2,5 mg primijenjen peroralno dvaput na dan (4236 bolesnika) upoređivao s enoksaparinom u dozi od 40 mg jedanput na dan (4228 bolesnika). U taj broj ulaze 1262 bolesnika (618 u grupi koja je uzimala apiksaban) u dobi od 75 ili više godina, 1004 bolesnika (499 u grupi koja je uzimala apiksaban) male tjelesne težine ( $\leq 60$  kg), 1495 bolesnika (743 u grupi koja je uzimala apiksaban) s BMI vrijednošću  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> i 415 bolesnika (203 u grupi koja je uzimala apiksaban) s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Ispitivanje ADVANCE-3 obuhvatilo je 5407 bolesnika podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka, a ispitivanje ADVANCE-2 obuhvatilo je 3057 bolesnika podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje endoproteze koljena. Ispitanici su dobivali ili apiksaban u dozi od 2,5 mg peroralno dvaput na dan ili enoksaparin u dozi od 40 mg supkutano jedanput na dan. Prva

doza apiksabana primijenjena je 12 do 24 sata nakon hirurškog zahvata, dok je primjena enoksaparina započela 9 do 15 sati prije hirurškog zahvata. I apiksaban i enoksaparin su primjenjivani 32-38 dana u ispitivanju ADVANCE-3 te 10-14 dana u ispitivanju ADVANCE-2.

Na osnovu anamneze bolesnika, u ispitivanoj populaciji u sklopu ispitivanja ADVANCE-3 i ADVANCE-2 (8464 bolesnika) 46% bolesnika je imalo hipertenziju, 10% hiperlipidemiju, 9% šećernu bolest i 8% koronarnu bolest srca.

U elektivnim hirurškim zahvatima ugradnje endoproteze kuka i koljena apiksaban je bio statistički uspješniji od enoksaparina u redukciji primarnog ishoda (kombinacija svih venskih tromboembolijskih događaja (VTE) i smrti zbog bilo kojeg razloga) te redukciji glavnog VTE ishoda (kombinacija proksimalne duboke venske tromboze (DVT), nesmrtonosne plućne embolije (PE) i smrtnog ishoda povezanog s venskom tromboembolijom) (vidjeti tabelu 4).

**Tabela 4: Rezultati djelotvornosti iz pivotalnih ispitivanja faze III**

Ispitivanje	ADVANCE-3 (kuk)			ADVANCE-2 (koljeno)		
	Apiksaban 2,5mg p.o. dva puta na dan	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan	p- vrijednost	Apiksaban 2,5mg p.o. dva puta na dan	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan	p- vrijednost
Trajanje liječenja	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d	
Ukupan broj VTE/smrti zbog bilo kojega razloga						
Broj događaja/ispitanika	27/1949	74/1917	<0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Stopa događaja	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Relativan rizik 95% CI	0,36 (0,22;0,54)			0,62 (0,51;0,74)		
Glavni VTE ishodi						
Broj događaja/ispitanika	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Stopa događaja	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Relativan rizik 95% CI	0,40 (0,15;0,80)			0,50 (0,26;0,97)		

Sigurnosni ishodi koji uključuju značajno krvarenje, kombinaciju većeg i klinički značajnog ali ne velikog CRNM krvarenja te sva krvarenja, imali su podjednake stope kod bolesnika liječenih apiksabanom u dozi od 2,5 mg u poređenju sa bolesnicima liječenim enoksaparinom u dozi od 40 mg (vidjeti Tabelu 5). Svi kriteriji za krvarenje uključuju krvarenje na mjestu hirurškog zahvata.

**Tabela 5: Rezultati krvarenja iz pivotalnih ispitivanja faze III\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 35 ± 3 d	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 12 ± 2 d
Svi liječeni	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508



bolesnici				
<b>Vrijeme liječenja<sup>1</sup></b>				
Veće	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Smrtonosno	0	0	0	0
Veće + klinički značajna ali nisu velika	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Sva krvarenja	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Vrijeme liječenja nakon hirurškog zahvata<sup>2</sup></b>				
Značajna	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Smrtonosna	0	0	0	0
Veće + klinički značajna ali nisu velika	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Sva krvarenja	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\* Svi kriteriji za krvarenje uključuju krvarenje na mjestu hirurškog zahvata.

<sup>1</sup> Uključuje događaje koji su nastupili nakon prve doze enoksaparina (prije hirurškog zahvata)

<sup>2</sup> Uključuje događaje koji su nastupili nakon prve doze apiksabana (nakon hirurškog zahvata)

U ispitivanjima faze II i III u elektivnim hirurškim zahvatima ugradnje endoproteze kuka i koljena ukupne incidencije nuspojava krvarenja, anemije i odstupanja od normalnih vrijednosti transaminaza (npr. nivoa ALT-a) bile su brojčano niže kod bolesnika koji su uzimali apiksaban nego u onih koji su primali enoksaparin.

U ispitivanju u hirurškim zahvatima ugradnje endoproteze koljena su tokom predviđenog razdoblja liječenja u skupini koja je uzimala apiksaban zabilježena 4 slučaja plućne embolije, a u skupini koja je primala enoksaparin niti jedan. Ne postoji objašnjenje za tako visok broj slučajeva plućne embolije.

#### Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod bolesnika sa nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF)

U kliničkom programu je randomizirano ukupno 23799 bolesnika (ARISTOTLE: apiksaban u poređenju s varfarinom, AVERROES: apiksaban u poređenju sa ASK), uključujući 11927 bolesnika randomiziranih da primaju apiksaban. Program je osmišljen da bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u prevenciji moždanoga udara i sistemske embolije kod bolesnika sa nevalvularnom fibrilacijom atrija koji imaju još jedan dodatni faktor rizika, kao što je:

- pretrpljen moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA)
- dob  $\geq$  75 godina
- hipertenzija
- šećerna bolest
- simptomatsko zatajivanje srca (NYHA kategorija  $\geq$  II)

#### Ispitivanje ARISTOTLE

U ispitivanju ARISTOTLE je ukupno 18 201 bolesnik randomiziran na dvostruko slijepo liječenje apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan kod odabranih bolesnika [4,7%], vidjeti dio 4.2) ili varfarinom (ciljni raspon INR-a 2,0-3,0). Bolesnici su bili izloženi ispitivanoj aktivnoj supstanci prosječno 20 mjeseci. Prosječna dob bila je 69,1 godinu, prosječan rezultat na ljestvici CHADS<sub>2</sub> je 2,1, a 18,9% bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

U ispitivanju je apiksaban bio statistički značajno uspješniji od varfarina u primarnoj mjeri ishoda - sprečavanju moždanog udara (hemoragijskog ili ishemijskog) i sistemske embolije (vidjeti Tabelu 6).

**Tabela 6: Rezultati djelotvornosti kod bolesnika s fibrilacijom atrija u ispitivanju ARISTOTLE**

	Apiksaban N=9120 n (% na	Varfarin N=9081 n (% na	Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost

	godinu)	godinu)		
Moždani udar ili sistemska embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecificiran	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragijski	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Sistemska embolija	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Kod bolesnika randomiziranih da primaju varfarin medijan postotka vremena provedenog u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2-3) bio je 66%.

Apiksaban je u poređenju sa varfarinom smanjio broj slučajeva moždanog udara i sistemske embolije pri različitim nivoima centralnog TTR-a; u najvišem kvartilu TTR-a u odnosu na centar omjer hazarda za apiksaban u odnosu na varfarin iznosio je 0,73 (95% CI, 0,38, 1,40).

Ključne sekundarne mjere ishoda - značajno krvarenje i smrt zbog bilo kojega razloga, ispitane su prethodno utvrđenom strategijom hijerarhijskog testiranja da bi se u cijelosti mogla kontrolisati pojava greške tipa 1 u ispitivanju. Statistički značajna superiornost utvrđena je i u obje ključne sekundarne mjere ishoda, značajnom krvarenju i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti Tabelu 7). Uz poboljšano praćenje INR-a smanjuju se opažene prednosti apiksabana u odnosu na varfarin što se tiče smrti zbog bilo kojeg razloga.

**Tabela 7: Sekundarne mjere ishoda kod bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju ARISTOTLE**

	Apiksaban N = 9088 n (% na godinu)	Varfarin N = 9052 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost
<b>Ishodi krvarenja</b>				
Značajno*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Smrtonosno	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakranijalno	52 (0,33)	122 (0,80)		
Veće + klinički značajna ali nisu velika	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Sva krvarenja	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
<b>Ostale mjere ishoda</b>				
Ukupna smrtnost	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarkt miokarda	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

\*Značajno krvarenje definisano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

U ispitivanju ARISTOTLE ukupna stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 1,8% za apiksaban i 2,6% za varfarin.

Rezultati djelotvornosti za unaprijed određene podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS<sub>2</sub>, dob, tjelesnu težinu, pol, status bubrežne funkcije, pretrpljeni moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s primarnim rezultatima djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji obuhvaćenoj ispitivanjem.

Incidencija značajnog gastrointestinalnog krvarenja prema ISTH (uključujući krvarenje u gornjem odnosno donjem dijelu GI trakta i rektalno krvarenje) iznosila je 0,76% na godinu za apiksaban i 0,86% na godinu za varfarin.

Rezultati krvarenja za unaprijed određene podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS<sub>2</sub>, dob, tjelesnu težinu, pol, status bubrežne funkcije, pretrpljen moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s rezultatima za cjelokupnu populaciju obuhvaćenu ispitivanjem.

### Ispitivanje AVERROES

U ispitivanju AVERROES randomizirano je ukupno 5598 bolesnika, koje su ispitivači ocijenili pogodnim za terapiju antagonistom vitamina K, u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 5mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan kod odabranih bolesnika [6,4%], vidjeti dio 4.2) ili ASK-om. ASK se davala jedanput na dan u dozi od 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 (2,1%) ili 324 mg (6,6%), prema odluci ispitivača. Bolesnici su bili izloženi ispitivanoj aktivnoj supstanci u prosjeku 14 mjeseci. Prosječna dob bila je 69,9 godinu, prosječan rezultat na ljestvici CHADS<sub>2</sub> je bila 2,0, a 13,6% bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

Uobičajeni razlozi zbog kojih terapija antagonistom vitamina K u ispitivanju AVERROES nije bila primjerena obuhvatili su nemogućnost/malu vjerovatnoću određivanja vrijednosti INR-a u zadanim intervalima (42,6%), bolesnikovo odbijanje liječenja antagonistom vitamina K (37,4%), rezultat na ljestvici CHADS<sub>2</sub> = 1 zbog čega ljekar nije preporučio liječenje antagonistom vitamina K (21,3%), bolesnik nije pouzdan da će se pridržavati uputstva za liječenje antagonistom vitamina K (15,0%) i poteškoće/očekivane poteškoće u kontaktiranju bolesnika u slučaju potrebe za hitnom promjenom doze (11,7%).

Ispitivanje AVERROES prekinuto je rano na preporuku neovisnoga Odbora za praćenje podataka zbog jasnih dokaza o smanjenju broja slučajeva moždanog udara i sistemske embolije uz prihvatljiv profil sigurnosti.

U ispitivanju AVERROES ukupna stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 1,5% za apiksaban i 1,3% za ASK.

U ispitivanju je apiksaban bio statistički značajno uspješniji u primarnom ishodu - sprečavanju moždanog udara (hemoragijskog, ishemijskog ili nespecifičnog) i sistemske embolije (vidjeti Tabelu 8) u poređenju sa ASK-om.

**Tabela 8: Ključni rezultati djelotvornosti kod bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju AVERROES**

	Apiksaban N = 2807 n (% na godinu)	ASK N = 2791 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost
Moždani udar ili sistemska embolija*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecifičan	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragijski	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Sistemska embolija	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Moždani udar, sistemska embolija, infarkt miokarda ili vaskularna smrt*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarkt miokarda	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskularna smrt	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Ukupna smrtnost†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\* Procijenjeno strategijom sekvencijskoga ispitivanja osmišljenoga s ciljem kontrolisanja ukupne pojave greške tipa I u ispitivanju.

† Sekundarna mjera ishoda.

Nije bilo statistički značajne razlike između apiksabana i ASK-a u incidenciji značajnog krvarenja (vidjeti Tabelu 9).

**Tabela 9: Krvarenja kod bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju AVERROES**

	Apiksaban N = 2798 n (% na godinu)	ASK N = 2780 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI)	p-vrijednost
Značajno*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Smrtonosno, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakranijalno, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Veće + klinički značajna ali nisu velika†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Sva krvarenja	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\*Značajno krvarenje definisano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

†Klinički značajna ali nisu velika

#### Bolesnici s NVAF s akutnim koronarnim sindromom (ACS) i/ili oni koji se podvrgavaju PCI

AUGUSTUS, otvoreno, randomizirano kontrolisano, 2 na 2 faktorijski dizajnirano ispitivanje koje je uključivalo 4614 bolesnika sa NVAF koji su imali akutni koronarni sindrom (43%) i/ili su se podvrgnuli PCI (56%). Svi pacijenti primili su pozadinsku terapiju sa inhibitorom P2Y12 (klopidogrel: 90,3%) propisano po lokalnom standardu njege.

Bolesnici su randomizirani do 14 dana nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS) i/ili PCI ili na apiksaban 5 mg dva puta na dan (2,5 mg dva puta na dan ako su ispunjena dva ili više kriterija za smanjenje doze; 4,2% su primili niže doze) ili VKA te ili na acetilsalicilnu kiselinu (81 mg jedanput na dan) ili placebo. Prosječna dob iznosila je 69,9 godina, 94% randomiziranih bolesnika imalo je skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 2, a 47% imalo je skor HAS-BLED > 3. Za bolesnike randomizirane na VKA, omjer vremena u terapijskom rasponu (TTR) (INR 2-3) iznosio je 56%, s 32% vremena ispod TTR-a te 12% iznad TTR-a.

Primarni cilj ispitivanja AUGUSTUS bio je procjena sigurnosti sa primarnim ishodom velikog ISTH ili CRNM krvarenja. Kod apiksabana naspram VKA, primarni sigurnosni ishod velikog ISTH ili CRNM krvarenja u 6. mjesecu dogodio se kod 241 (10,5%) te 332 (14,7%) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban odnosno u skupini koja je primala VKA (HR=0,69, 95% interval pouzdanosti: 0,58, 0,82; 2-strani p<0,0001 za neinferiornost te p<0,0001 za superiornost). Za VKA, dodatne analize upotrebom podskupina za TTR pokazale su da je najviša stopa krvarenja povezana s najnižim kvartilom TTR-a. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvišeg kvartila TTR-a.

Kod acetilsalicilne kiseline naspram placeba, primarni sigurnosni ishod velikog ISTH ili CRNM krvarenja u 6. mjesecu dogodio se kod 367 (16,1%) te 204 (9,0%) bolesnika u skupini koja je primala ASA odnosno u skupini koja je primala placebo (HR=1,88, 95% interval pouzdanosti: 1,58, 2,23; dvostrana p<0,0001).

Konkretno, kod bolesnika liječenih apiksabanom veliko ili CRNM krvarenje dogodilo se kod 157 (13,7%) te 84 (7,4%) bolesnika u skupini koja je primala acetilsalicilnu kiselinu odnosno u skupini koja je primala placebo. Kod bolesnika liječenih s VKA veliko ili CRNM krvarenje dogodilo se kod 208 (18,5%) te 122 (10,8%) bolesnika u skupini koja je primala acetilsalicilnu kiselinu odnosno u skupini koja je primala placebo.

Učinci ostalih terapija procijenjeni su kao sekundarni cilj studije sa kompozitnim ishodima.

Kod apiksabana naspram VKA, kompozitni ishod smrti ili ponovne hospitalizacije dogodio se kod 541 (23,5%) te 632 (27,4%) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban odnosno u skupini koja je primala VKA. Kompozitni ishod smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda,

tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) dogodili su se kod 170 (7,4%) te 182 (7,9%) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban odnosno u skupini koja je primala VKA.

U skupini koja je primala acetilsalicilnu kiselinu naspram placeba kompozitni ishod smrti ili ponovne hospitalizacije dogodio se kod 604 (26,2%) i 569 (24,7%) bolesnika u skupini koja je uzimala acetilsalicilnu kiselinu odnosno placebo. Kompozitni ishod smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) dogodili su se kod 163 (7,1%) te 189 (8,2%) bolesnika u skupini koja je primala acetilsalicilnu kiselinu odnosno placebo.

#### Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Otvoreno, multicentrično ispitivanje EMANATE uključivalo je 1500 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni peroralnim antikoagulansima ili su njima prethodno bili liječeni kraće od 48 sati, te za koje je planirana kardioverzija zbog NVAf-a. Bolesnici su bili randomizirani 1:1 u skupinu liječenu apiksabanom ili u skupinu liječenu heparinom i/ili antagonistom vitamina K radi sprečavanja kardiovaskularnih događaja. Električna i/ili farmakološka kardioverzija bila je provedena nakon najmanje 5 doza apiksabana od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan kod odabranih bolesnika (vidjeti dio 4.2) ili, ako je s kardioverzijom nije moglo toliko čekati, najmanje 2 sata nakon udarne doze od 10 mg (ili udarne doze od 5 mg kod odabranih bolesnika (vidjeti dio 4.2). U skupini liječenoj apiksabanom udarnu dozu primila su 342 bolesnika (331 bolesnik je primio dozu od 10 mg, a 11 bolesnika dozu od 5 mg).

Nije bio zabilježen niti jedan moždani udar (0%) u skupini liječenoj apiksabanom (n = 753), dok je zabilježeno 6 (0,80 %) moždanih udara u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K (n = 747; relativni rizik 0,00; 95 % CI 0,00; 0,64). Smrt zbog bilo kojega razloga nastupila je u 2 bolesnika (0,27 %) u skupini liječenoj apiksabanom i kod 1 bolesnika (0,13 %) u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K. Nije prijavljen niti jedan događaj sistemske embolije.

Događaji velikih krvarenja i klinički značajnih, ali ne velikih krvarenja pojavili su se kod 3 (0,41 %), odnosno 11 (1,50 %) bolesnika u skupini liječenoj apiksabanom, u poređenju sa 6 (0,83 %) i 13 (1,80 %) bolesnika u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K.

Ovo eksplorativno ispitivanje pokazalo je pri kardioverziji uporedivu djelotvornost i sigurnost između skupine liječene apiksabanom i skupine liječene heparinom i/ili antagonistom vitamina K.

#### Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)

Klinički program (AMPLIFY: apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban u odnosu na placebo) osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u liječenju DVT i/ili PE (AMPLIFY) i produženoj terapiji u prevenciji ponavljajućih DVT i/ili PE nakon liječenja antikoagulansom za DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT) u trajanju od 6 do 12 mjeseci. Oba ispitivanja bila su randomizirana, dvostruko slijepa, multinacionalna, sa paralelnim skupinama, kod bolesnika sa simptomatskom proksimalnom dubokom venskom trombozom ili simptomatskom plućnom embolijom. Sve ključne ishode sigurnosti i djelotvornosti utvrdio je neovisni slijepi odbor.

#### Ispitivanje AMPLIFY

U ispitivanju AMPLIFY randomizirano je ukupno 5395 bolesnika u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 10 mg dvaput na dan peroralno tokom 7 dana, nakon čega je slijedio apiksaban 5 mg dvaput na dan peroralno tokom 6 mjeseci, ili enoksaparin 1 mg/kg dvaput na dan potkožno barem 5 dana (do INR  $\geq$  2) i varfarin (ciljni raspon INR 2,0-3,0) peroralno tokom 6 mjeseci.

Prosječna dob bila je 56,9 godina i 89,8% randomiziranih bolesnika imalo je neizazvane VTE.

Kod bolesnika randomiziranih na varfarin, srednja vrijednost postotka vremena u terapijskom rasponu (INR 2,0-3,0) bila je 60,9%. Apiksaban je smanjio broj slučajeva ponavljajućeg simptomatskog VTE ili smrtnog ishoda povezanog s VTE pri različitim nivoima centralnog TTR-a; u najvišem kvartilu TTR-a u odnosu na centar, relativni rizik za apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin iznosio je 0,79 (95% CI, 0,39, 1,61).

U ispitivanju, apiksaban nije bio inferioran enoksaparinu/varfarinu u kombinovanom primarnom ishodu utvrđenog ponavljajućeg simptomatskog VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili smrtnom ishodu povezanom s VTE (vidjeti Tabelu 10).

**Tabela 10: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY**

	Apiksaban N=2609 n (%)	Enoksaparin/varfarin N=2635 n (%)	Relativan rizik (95% interval pouzdanosti)
VTE ili smrtni ishod povezan s VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
Smrtni ishod povezan s VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE ili ukupna smrtnost	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE ili smrtni ishod povezan s CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, smrtni ishod povezan s VTE, ili značajno krvarenje	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\* Neinferiorno u poređenju s enoksaparinom/varfarinom (p-vrijednost <0,0001)

Djelotvornost apiksabana u početnom liječenju VTE bila je slična između bolesnika koji su liječeni od PE [Relativni rizik 0,9; 95% CI (0,5, 1,6)] ili DVT [Relativni rizik 0,8; 95% CI (0,5, 1,3)]. Djelotvornost u podskupinama, uključujući dob, pol, indeks tjelesne mase (BMI), bubrežnu funkciju, obim indeksa plućne embolije, položaj tromba u DVT i prethodna primjena parenteralnog heparina bila je uopšteno slična.

Primarni sigurnosni ishod bilo je značajno krvarenje. U ispitivanju je apiksaban bio statistički uspješniji od enoksaparina/varfarina u primarnom sigurnosnom ishodu [Relativni rizik 0,31, 95%-tni interval pouzdanosti (0,17, 0,55), P-vrijednost <0,0001] (vidjeti Tabelu 11.).

**Tabela 11: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY**

	Apiksaban N=2676 n (%)	Enoksaparin/ varfarin N=2689 n (%)	Relativan rizik (95% interval pouzdanosti)
Značajna	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Veće + klinički značajna ali nisu velika	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Manja	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Sva krvarenja	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Utvrđenih značajnih krvarenja i klinički značajnih ali ne velikih krvarenja na bilo kojem anatomskom mjestu bilo je generalno manje u skupini apiksabana u odnosu na skupinu enoksaparina/varfarina. Utvrđeno značajno krvarenje prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (ISTH) pojavilo se u 6 (0,2%) bolesnika liječenih apiksabanom i 17 (0,6%) bolesnika liječenih enoksaparinom/varfarinom.

#### Ispitivanje AMPLIFY-EXT

U ispitivanju AMPLIFY-EXT randomizirano je ukupno 2482 bolesnika u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan peroralno, apiksabanom 5 mg dvaput na dan, ili placebo tokom 12 mjeseci nakon dovršetka 6-mjesečnog do 12-mjesečnog početnog liječenja antikoagulantom. Od navedenih, 836 bolesnika (33,7%) sudjelovalo je u ispitivanju AMPLIFY prije uključivanja u ispitivanje AMPLIFY-EXT.

Prosječna dob bila je 56,7 godina i 91,7% randomiziranih bolesnika imalo je neizazvane VTE.

U ispitivanju su obe doze apiksabana bile statistički superiorne placebo u primarnom ishodu simptomatskog, ponavljajućeg VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili ukupne smrtnosti (vidjeti Tabelu 12).

**Tabela 12: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY-EXT**

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativan rizik (95% interval pouzdanosti)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
	n (%)				
Ponavljajući VTE ili ukupna smrtnost	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)*	0,19 (0,11; 0,33)*
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Ukupna smrtnost	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Ponavljajući VTE ili smrtni ishod povezan s VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Ponavljajući VTE ili smrtni ishod povezan s CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Nefatalni DVT*	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatalni PE†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Smrtni ishod povezan s VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

\* p-vrijednost <0,0001

\* Kod bolesnika s više od jednog događaja koji doprinosi kompozitnom ishodu, prijavljen je samo prvi događaj (na primjer, ako je ispitanik imao DVT i zatim PE, prijavljen je samo DVT)

† Pojedini ispitanici mogu imati više od jednog događaja i biti prikazani u objema klasifikacijama

Djelotvornost apiksabana u prevenciji ponavljajućeg venskog tromboembolijskog događaja održana je u podskupinama, uključujući dob, pol, BMI i bubrežnu funkciju.

Primarni sigurnosni ishod bilo je značajno krvarenje tokom razdoblja liječenja. U ispitivanju, incidencija u značajnom krvarenju obje doze apiksabana nije se statistički razlikovala od placeba. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji značajnih krvarenja + klinički značajnih ali ne velikih krvarenja

23

**Odobreno  
ALMBIH  
17.4.2024.**

(CRNM), manjih, i svih krvarenja između skupine koja je liječena apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan i skupine koja je liječena placebom (vidjeti Tabelu 13).

**Tabela 13: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY-EXT**

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo (N=826)	Relativan rizik (95% interval pouzdanosti)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
		n (%)			
Značajna	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Veće + klinički značajna ali nisu velika	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Manja	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Sva krvarenja	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Utvrđeno značajno gastrointestinalno krvarenje prema ISTH pojavilo se kod 1 (0,1%) bolesnika liječenog apiksabanom pri dozi od 5 mg dvaput na dan, nijednom bolesniku pri dozi od 2,5 mg dvaput na dan i u 1 (0,1%) bolesniku liječenom placebom.

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je odgodila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Eliquis u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u venskoj i arterijskoj emboliji i trombozi (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost apiksabana za doze do 10 mg iznosi otprilike 50%. Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) postiže 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete. Uzimanje s hranom ne utiče na AUC ni  $C_{max}$  apiksabana pri dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzimati s hranom ili bez nje.

Kod peroralnih doza do 10 mg, apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku i porast izloženosti proporcionalan dozi. Pri dozama od  $\geq 25$  mg apsorpcija apiksabana ograničena je razgradnjom te je i bioraspoloživost manja. Parametri ekspozicije apiksabana iskazuju nisku do umjerenu varijabilnost koja se odražava u obliku intraindividualne varijabilnosti od 20% CV te interindividualne varijabilnosti od  $\sim 30\%$  CV.



Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg suspendirane u 30 ml vode, izloženost je bilo uporediva s izloženosti nakon peroralne primjene 2 cijele tablete od 5 mg. Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg s 30 g pirea od jabuka,  $C_{max}$  i AUC iznosili su 21%, odnosno 16% manje, u poređenju s primjenom 2 cijele tablete od 5 mg. Smanjenje u izloženosti ne smatra se klinički značajnim.

Nakon primjene zdrobljene tablete apiksabana od 5 mg suspendirane u 60 ml 5%-tne otopine glukoze u vodi, te primijenjene putem nazogastrične sonde, izloženost je bila slična izloženosti uočenoj u drugim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala zdrave ispitanike koji su primili jednu peroralnu dozu tablete apiksabana od 5 mg.

S obzirom na predvidljivi farmakokinetički profil apiksabana proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz provedenih ispitivanja primjenjivi su za manje doze apiksabana.

### Distribucija

Kod ljudi se približno 87% apiksabana veže se za proteine u plazmi. Volumen distribucije (Vss) iznosi približno 21 litar.

### Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban se eliminiše kroz nekoliko puteva. Kod čovjeka se otprilike 25% primijenjene doze pronađe u obliku metabolita, većinom u fecesu. Izlučivanje apiksabana putem bubrega čini otprilike 27% ukupnog klirensa. U kliničkim je ispitivanjima primijećeno dodatno izlučivanje putem žuči, a u nekliničkim studijama izravno putem crijeva.

Ukupni klirens apiksabana iznosi 3,3 l/h, a poluživot mu je približno 12 sati.

O-demetilacija i hidrosilacija na 3-oksopiperidinilskom dijelu glavna su mjesta biotransformacije. Apiksaban se metabolizira prvenstveno putem CYP3A4/5, uz manji doprinos CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Nepromijenjeni apiksaban najvažnija je komponenta aktivne supstance u ljudskoj plazmi, u kojoj nema aktivnih cirkulirajućih metabolita. Apiksaban je supstrat transportnih proteina: P-gp i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (eng. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

### Starije osobe

Kod starijih bolesnika (stariji od 65 godina) su zabilježene više koncentracije u plazmi nego kod mlađih bolesnika, pri čemu su vrijednosti AUC-a bile otprilike 32% više, dok se vrijednost  $C_{max}$  nije mijenjala.

### Oštećenje bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo uticaja na vršne koncentracije apiksabana. Zabilježeno je povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije, što je utvrđeno mjerenjem klirensa kreatinina. U pojedinaca s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51-80 ml/min) koncentracije apiksabana u plazmi (AUC) povećale su se za 16%, u onih s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min) za 29%, a u onih s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) za 44% u poređenju sa pojedincima sa normalnim klirensom kreatinina. Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo primjetan učinak na odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti.

Kod bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (eng. *end-stage renal disease*, ESRD), AUC apiksabana povećao se za 36% kod primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana odmah nakon hemodijalize, u poređenju sa vrijednostima opaženih kod ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Hemodijaliza započeta dva sata nakon primjene jednokratne doze apiksabana od 5 mg smanjila je AUC apiksabana za 14% kod bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, što odgovara klirensu apiksabana kod dijalize od 18 ml/min. Stoga nije vjerovatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predoziranja apiksabanom.

### Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju u kojem je upoređeno 8 ispitanika sa blagim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij A - 5 bodova (n = 6) i 6 bodova (n = 2) i 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij B - 7 bodova (n = 6) i 8 bodova (n = 2) sa 16 zdravih kontrolnih ispitanika, farmakokinetika i farmakodinamika jedne doze apiksabana od 5 mg nisu se promijenile kod ispitanika s oštećenjem jetre. Promjene anti-FXa aktivnosti i INR-a bile su usporedive kod ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i zdravih ispitanika.

#### Pol

Izloženost apiksabanu bila je otprilike 18% veća kod žena nego kod muškaraca.

#### Etničko porijeklo i rasa

Rezultati svih ispitivanja faze I nisu pokazali primjetne razlike u farmakokinetici apiksabana između ispitanika bijele rase, ispitanika azijskoga porijekla i ispitanika crne rase. Rezultati populacijske farmakokinetičke analize kod bolesnika koji su uzimali apiksaban uglavnom su se podudarali s rezultatima ispitivanja faze I.

#### Tjelesna težina

U poređenju sa izloženosti apiksabanu ispitanika tjelesne težine od 65 do 85 kg, kod ispitanika tjelesne težine > 120 kg primijećeno je smanjenje izloženosti za približno 30%, a kod ispitanika tjelesne težine < 50 kg povećanje izloženosti za približno 30%.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Ocijenjen je farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih mjera ishoda (anti-faktor Xa aktivnost, INR, PV, aPTV) nakon primjene širokog raspona doza (0,5 mg - 50 mg). Odnos između koncentracija apiksabana u plazmi i anti-FXa aktivnosti najbolje se opisuje linearnim modelom. PK/PD odnos zabilježen kod bolesnika bio je konzistentan s onim opaženim kod zdravih ispitanika.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, plodnosti, embriofetalnog razvoja i juvenilne toksičnosti.

Najvažniji učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza povezani su sa farmakodinamičkom aktivnošću apiksabana na parametre zgrušavanja krvi. U ispitivanjima toksičnosti primijećeno je malo ili nikakvo povećanje sklonosti krvarenju. Ipak, budući da to može biti posljedica niže osjetljivosti životinjskih vrsta u pretkliničkim ispitivanjima u usporedbi s ljudima, kod ekstrapolacije na ljude ovaj rezultat treba interpretirati uz oprez.

U mlijeku štakorica utvrđen je visok omjer lijeka u mlijeku u odnosu na majčinu plazmu ( $C_{max}$  približno 8, AUC približno 30), što može biti posljedica aktivnog transporta u mlijeko.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

#### Jezgra tablete:

Laktoza  
Celuloza, mikrokristalna (E460)  
Karmeloza natrijum  
Natrijev laurilsulfat  
Magnezijev stearat (E470b)

#### Film ovojnica:

Laktoza hidrat  
Hipromeloza (E464)  
Titanijev dioksid (E171)  
Triacetin  
Željezov oksid, žuti (E172)

#### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

#### **6.3 Rok trajanja**

3 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30°C.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Al-PVC/PVdC blisteri. Pakovanja sa 20 i 60 filmom obloženih tableta.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal uništavaju se u skladu sa lokalnim propisima.

#### **6.7 Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

### **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Pfizer Inc  
66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001, 2192, SAD

#### **Proizvođač gotovog lijeka**

CATALENT ANAGNI S.R.L  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH,  
Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldalle 1,  
79090 Freiburg  
Njemačka

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irska

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare  
Irska

#### **Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Pfizer BH d.o.o  
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ELIQUIS, filmom obložene tablete, 2,5mg, 60 filmom obloženih tableta: 04-07.3-2-4710/19 od 12.03.2020.

ELIQUIS, filmom obložene tablete, 2,5mg, 20 filmom obloženih tableta: 04-07.3-2-4709/19 od 12.03.2020.

**Datum revizije teksta:**

17.04.2024.