

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Banxiol 2,5 mg film tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna film tableta od 2,5 mg sadrži 52 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjelovit popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle filmom obložene bikonveksne tablete žute boje (približnog promjera 6 mm), s utisnutom oznakom „IU1” s jedne strane i bez oznake 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 s nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAF) koji imaju jedan ili više faktora rizika poput pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA), dobi ≥ 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 u 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 apiksabana 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 kirurškom 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 s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAFA) Preporučena doza apiksabana je 5 mg peroralno dvaput na dan.

Smanjenje doze

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg peroralno dvaput na dan kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob ≥ 80 godina, tjelesnu težinu ≤ 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 apiksabana 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 (primjerice, 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 drugim antikoagulansom, kao što je navedeno u Tablici 1 u nastavku (vidjeti također dio 5.1).

Tablica 1: Preporuka za doziranje (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
Prevenција 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 pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

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

Prelazak na druge lijekove

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

Prelazak terapije antagonistima vitamina K na Banxiol

Kad bolesnik prelazi s terapije antagonistom vitamina K na Banxiol, liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K treba prekinuti i započeti primjenu lijeka Banxiol kad međunarodni normalizirani omjer (INR) bude < 2 .

Prelazak s lijeka Banxiol na terapiju antagonistom vitamina K

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

Starije osobe

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

NVAFA - 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 s 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 s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAf) i serumskim kreatininom $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezanim s dobi ≥ 80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 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 atrijske (NVAf), bolesnici trebaju 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 stoga se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

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

Bolesnici kod kojih je povišena razina jetrenih 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. Stoga se u navedenoj populaciji Banxiol treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije početka liječenja lijekom Banxiol treba provesti testove jetrene funkcije.

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).

Spol

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji (NVAf)

Bolesnici mogu nastaviti s primjenom apiksabana dok su 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 bolesnika s NVAf-om kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

Kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima potrebno je prije kardioverzije razmotriti primjenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija ili slika

kompjutorizirane tomografije) radi isključenja tromba u lijevom atriju, u skladu s važećim medicinskim smjernicama.

Bolesnici koji započinju liječenje apiksabanom moraju primati dozu apiksabana od 5 mg dvaput na dan tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije kako bi se osigurala prikladna antikoagulacija (vidjeti dio 5.1). Režim doziranja potrebno je smanjiti na 2,5 mg apiksabana primijenjenih dvaput na dan tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) ako bolesnik ispunjava kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove *Smanjenje doze* i *Oštećenje bubrežne funkcije* u prethodnom tekstu).

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

Bolesnici s NVAF-om i akutnim koronarnim sindromom i/ili perkutanom koronarnom intervencijom
Iskustvo liječenja apiksabanom je ograničeno kada se primjenjuje u preporučenoj dozi za bolesnike s NVAF-om u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima kod bolesnika koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji nakon postizanja hemostaze (vidjeti dijelove 4.4, 5.1).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene lijeka

Za peroralnu primjenu.

Banxiol treba progutati s vodom, s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete Banxiol mogu se zdrobiti i suspendirati 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 Banxiol mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5 %-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde (vidjeti dio 5.2). Zdrobljene tablete Banxiol 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 veliko krvarenje. To može uključivati sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnost malignih novotvorina kod kojih postoji velik rizik od krvarenja, nedavne ozljede mozga ili kičme, nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmi ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih žila.
- Istovremeno liječenje bilo kojim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom, heparinima niske molekulske težine (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 nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tokom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijske (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 pomno motriti kako bi se uočili znakovi krvarenja. Ovaj se lijek 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 iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog hirurškog zahvata (vidjeti dio 5.1).

Dostupan je lijek za reverziju anti-faktor Xa aktivnosti apiksabana.

Interakcije s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu

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

Istodobna primjena apiksabana s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako se bolesnici istovremeno liječe 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 iziskuju monoterapiju ili dvojni terapiju antitrombocitnim lijekovima potrebno je provesti pažljivu procjenu potencijalnih koristi i potencijalnih rizika prije kombiniranja takve terapije s apiksabanom.

U kliničkom ispitivanju kod bolesnika s fibrilacijom atriya istovremena primjena ASK-a povećala je rizik od velikog krvarenja kod primjene apiksabana s 1,8 % na godinu na 3,4 % na godinu te rizik od krvarenja kod primjene varfarina s 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 obuhvatilo je bolesnike s atrijskom fibrilacijom koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji te s predviđenim razdobljem liječenja inhibitorom receptora P2Y12, s ili bez ASK-a, i peroralnim antikoagulansom (apiksabanom ili antagonistom vitamina K) tokom 6 mjeseci. Istovremena primjena ASK-a povećala je rizik od velikog krvarenja prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (engl. International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko kod ispitanika liječenih apiksabanom s 16,4 % na godinu na 33,1 % na godinu (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju kod visokorizičnih bolesnika bez fibrilacije atriya nakon akutnog koronarnog sindroma, karakteriziranog 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-u za apiksaban (5,13 % na godinu) u odnosu na placebo (2,04 % na godinu).

Primjena trombolitičkih lijekova u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara

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

Bolesnici s protetskim srčanim zaliscima

Sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ispitivane kod bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, s ili bez fibrilacije atriya. Stoga se ne preporučuje primjenjivati apiksaban 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. Naročito 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 s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Hirurški zahvati i invazivni postupci

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 48 sati prije elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnih postupaka 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 invazivnih postupaka 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 kontrolirati.

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 ponovno 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 bolesnika koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji za fibrilaciju atriya nije potrebno prekinuti liječenje apiksabanom (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 prouzročiti dugotrajnu ili trajnu paralizu. Postoperativna primjena trajnog epiduralnog katetera ili istovremena primjena lijekova koji utječu 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 opetovane epiduralne ili spinalne punkcije. Bolesnike treba često kontrolirati zbog moguće pojave znakova 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 antikoagulantnu terapiju primati za profilaksu tromboze.

Nema kliničkog iskustva s primjenom apiksabana u kombinaciji s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. Ako za time postoji potreba, a na temelju općih farmakokinetičkih svojstava apiksabana, između posljednje doze apiksabana i uklanjanja katetera treba proći 20 - 30 sati (tj. 2 poluvijeka) 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 izniman oprez kod primjene apiksabana uz neuroaksijalnu blokadu.

Hemodinamski nestabilni bolesnici s PE ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

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

Bolesnici s aktivnim rakom

Bolesnici s aktivnim rakom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i slučajeva krvarenja. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena apiksabana za liječenje DVT ili PE kod bolesnika koji boluju od raka (vidjeti također dio 4.3).

Bolesnici s 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 s 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 s nevalvularnom fibrilacijom atriya, bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 - 29 ml/min) i bolesnici kod kojih je kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezan s dobi ≥ 80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 60 kg, trebaju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

Kod bolesnika s 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 s 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 težina

Niska tjelesna težina (< 60 kg) može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Apiksaban je kontraindiciran 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 dio 5.2).

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

Bolesnici kod kojih je povišena razina jetrenih enzima ALT/AST > 2 x GGN ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji apiksaban treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2). Prije početka liječenja apiksabanom treba provesti testove jetrene funkcije.

Interakcija s inhibitorima izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i P-glikoproteina (P-gp)

Primjena apiksabana ne preporučuje se kod bolesnika koji istovremeno primaju sistemske terapije 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 s 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 s 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 sistemske terapije 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 s nevalvularnom fibrilacijom atrijske 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 zbog 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 utječe 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

Banxiol sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori kako CYP3A4 tako i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (kao na primjer 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. Primjerice, 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 inhibira P-gp, 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 citokroma 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-a 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-a, jer se može ugroziti djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI-jevi/SNRI-jevi i NSAIL-ovi

Zbog povećanog rizika od krvarenja istovremeno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano osim u posebnom slučaju promjene antikoagulantne terapije kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tokom kateterske ablacije za fibrilaciju atriya (vidjeti dio 4.3).

Nakon kombinirane 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 s primjenom antitrombocitnih lijekova bez apiksabana. Promjene rezultata testova zgrušavanja (PV, INR i aPTV) bile su konzistentne s 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.

Usprkos tim nalazima, neki pojedinci mogu imati izraženiji farmakodinamički odgovor kod istovremene primjene antitrombocitnih lijekova i apiksabana. Potreban je oprez kod istovremene primjene apiksabana s SSRI-jevima/SNRI-jevima, NSAIL-ovima, ASK-om i/ili inhibitorima receptora P2Y12 jer oni obično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Iskustvo istovremene primjene s drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfpirazona) ili tromboliticima je ograničeno. Budući da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se istovremena primjena tih lijekova s 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 navedenih dvaju lijekova 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 s famotidinom u dozi od 40 mg nije utjecala 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 i 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 inducirao 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-a.

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 utjecala na AUC ni C_{max} digoksina. Stoga apiksaban ne inhibira transport supstrata u kojem posreduje P-gp.

Naproksen

Istovremena primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i jedne doze naproksena (500 mg), često korištenog NSAIL-a, nije utjecala na AUC ni C_{max} naproksena.

Atenolol

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

Aktivni ugljen

Primjena aktivnog ugljena 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 izravno ni neizravno štetno djelovanje u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu 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 treba li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja apiksabanom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

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

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Banxiol ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 7 kliničkih ispitivanja faze 3 koja su uključivala više od 21 000 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 dan (vidjeti dio 5.1).

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

U ispitivanjima prevencije venskih tromboembolijskih događaja nuspojave su se javile u 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 s krvarenjem pri primjeni apiksabana iznosila je 24,3 % u ispitivanju apiksabana u odnosu na varfarin te 9,6 % u ispitivanju apiksabana u odnosu na acetilsalicilatnu kiselinu. U ispitivanju apiksabana u odnosu na varfarin incidencija velikog 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 velikog intraokularnog krvarenja prema ISTH kod primjene apiksabana iznosila je 0,18 % na godinu.

U ispitivanjima VTEt, ukupna incidencija nuspojava povezanih s 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).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 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).

Tablica 2: Tablični 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 s nevalvularnom fibrilacijom atrija, 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 živčanog sistema</i>			
Krvarenje u mozgu†	nepoznato	manje često	rijetko
<i>Poremećaji oka</i>			
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)	rijetko	često	manje često
<i>Krvožilni poremećaji</i>			
Krvarenje, hematoma	često	često	često
Hipotenzija (uključujući hipotenziju tokom zahvata)	manje često	često	manje često
Intraabdominalno krvarenje	nepoznato	manje često	nepoznato
<i>Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja</i>			
Epistaksa	manje često	često	često
Hemoptiza	rijetko	manje često	manje često
Krvarenje u respiratornom sistemu	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
Hematoheziја	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>			

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 s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više faktora rizika (NVAf)	Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTET)
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 mišić	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>Opći 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 kirurškog 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 generaliziranog pruritusa u CV185057 (dugoročna prevencija VTE-a).

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

Primjena apiksabana može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može prouzročiti posthemoragijsku anemiju. Znakovi, simptomi i težina variraju ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu 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 korist/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 nasoj 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. 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).

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 smrznute svježe plazme ili primjene lijeka za reverziju učinka inhibitora faktora Xa.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima apiksaban primjenjivan peroralno zdravim ispitanicima 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 poluvijek apiksabana smanjio se s 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.

Lijek za reverziju učinka inhibitora faktora Xa dostupan je za situacije kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolirano ili može ugroziti život (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) 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 konzultaciju 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 skupina: antitrombotici, direktni inhibitori faktora Xa

ATK oznaka: B01AF02

Mehanizam djelovanja

Apiksaban je snažan, reverzibilan, izravan i visokoselektivan inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa za peroralnu primjenu. Za antitrombotsku aktivnost ne iziskuje antitrombin III. Apiksaban inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugruške te aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema izravan učinak na agregaciju trombocita, ali neizravno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom aktivnosti faktora Xa apiksaban sprječava 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 produljuje 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 stupnju 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, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Podaci iz kliničkih ispitivanja dostupni su samo za Rotachrom® Heparin kromogeni test. Anti-faktor Xa aktivnost blisko je i izravno linearno povezana s koncentracijama apiksabana u plazmi pa maksimalne vrijednosti dosežu u vrijeme vršnih koncentracija apiksabana u plazmi. Povezanost između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti približno je linearna u širokom rasponu doza apiksabana.

Tablica 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 najviše i najniže razine manja od 1,6 puta. Kod bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine 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 najviše i najniže razine manja od 2,2 puta.

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

	Apiksaban C _{max} (ng/ml)	Apiksaban C _{min} (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 dvaput 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 dvaput na dan*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg dvaput 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 dvaput na dan	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg dvaput na dan	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg dvaput na dan	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Populacija s prilagođenom dozom na temelju 2 od 3 kriterija smanjenja doze u ispitivanju ARISTOTLE.

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim 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) uspoređivao s enoksaparinom u dozi od 40 mg jedanput na dan (4228 bolesnika). U taj broj ulaze 1262 bolesnika (618 u skupini koja je uzimala apiksaban) u dobi od 75 ili više godina, 1004 bolesnika (499 u skupini koja je uzimala apiksaban) niske tjelesne težine (≤ 60 kg), 1495 bolesnika (743 u skupini koja je uzimala apiksaban) s vrijednošću ITM-a ≥ 33 kg/m² i 415 bolesnika (203 u skupini 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 subkutano 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 primijenjivani 32 - 38 dana u ispitivanju ADVANCE-3 te 10 - 14 dana u ispitivanju ADVANCE-2.

Na temelju 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

dogadaja (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 Tablicu 4).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz pivotalnih ispitivanja faze III

Ispitivanje	ADVANCE-3 (kuk)			ADVANCE-2 (koljeno)		
	Apiksaban 2,5 mg p.o. dvaput na dan 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 35 ± 3 d	p- vrijednost	Apiksaban 2,5 mg p.o. dvaput na dan 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 12 ± 2 d	p- vrijednost
Ukupan broj VTE / smrti zbog bilo kojega razloga						
Broj događaja/ispitanika	27/1949 1,39 %	74/1917 3,86 %	< 0,0001	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	< 0,0001
Stopa događaja				0,62 (0,51, 0,74)		
Relativni rizik 95 % CI	0,36 (0,22, 0,54)					
Glavni VTE ishodi						
Broj događaja/ispitanika	10/2.199 0,45 %	25/2.195 1,14 %	0,0107	13/1195 1,09 %	26/1199 2,17 %	0,0373
Stopa događaja				0,50 (0,26, 0,97)		
Relativni rizik 95 % CI	0,40 (0,15, 0,80)					

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

Tablica 5: Rezultati krvarenja iz pivotalnih ispitivanja faze III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2,5 mg p.o. dvaput na dan 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 35 ± 3 d	Apiksaban 2,5 mg p.o. dvaput na dan 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 12 ± 2 d
Svi liječeni bolesnici	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Vrijeme liječenja¹				
Veće	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Smrtonosno	0	0	0	0
Veće + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	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 %)
Vrijeme liječenja nakon hirurškog zahvata²				
Veće	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Smrtonosno	0	0	0	0
Veće + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	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.

¹ Uključuje događaje koji su nastupili nakon prve doze enoksaparina (prije hirurškog zahvata).

² 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. razine ALT-a) bile su brojčano niže kod bolesnika koji su uzimali apiksaban nego kod onih koji su primali enoksaparin.

U ispitivanju u hirurškim zahvatima ugradnje endoproteze koljena tokom predviđenog razdoblja liječenja u skupini koja je uzimala apiksaban zabilježena su 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 s nevalvularnom fibrilacijom atrija U kliničkom je programu randomizirano ukupno 23 799 bolesnika (ARISTOTLE: apiksaban u poređenju s varfarinom, AVERROES: apiksaban u usporedbi s ASK), uključujući 11 927 bolesnika randomiziranih da primaju apiksaban. Program je osmišljen da bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u prevenciji moždanoga udara i sistemske embolije kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji imaju još jedan dodatni čimbenik 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, prosječni rezultat na ljestvici CHADS₂ 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 - sprječavanju moždanog udara (hemoragijskog ili ishemijskog) i sistemske embolije (vidjeti Tablicu 6).

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

	Apiksaban N = 9120 n (% na godinu)	Varfarin N = 9081 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI)	p- vrijednost
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 usporedbi s varfarinom smanjio broj slučajeva moždanog udara i sistemske embolije pri različitim razinama 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, veliko krvarenje i smrt zbog bilo kojega razloga, ispitane su prethodno utvrđenom strategijom hijerarhijskog testiranja da bi se u cijelosti mogla kontrolirati pojavnost pogreške tipa 1 u ispitivanju. Statistički značajna superiornost utvrđena je i u obje ključne sekundarne mjere ishoda, velikom krvarenju i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti Tablicu 7). Uz

poboljšano praćenje INR-a smanjuju se opažene prednosti apiksabana u odnosu na varfarin što se tiče smrti zbog bilo kojeg razloga.

Tablica 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
Ishodi krvarenja				
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 značajno ali koje nije veliko krvarenje	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
Ostale mjere ishoda				
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)	

* Veliko krvarenje definirano 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 CHADS₂, dob, tjelesnu težinu, spol, status bubrežne funkcije, pretrpljeni moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s primarnim rezultatima djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji obuhvaćenju ispitivanjem.

Incidencija velikog 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 velikog krvarenja za unaprijed određene podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS₂, dob, tjelesnu težinu, spol, 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 prikladnima za terapiju antagonistom vitamina K, u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u 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 godina, prosječni rezultat na ljestvici CHADS₂ 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 obuhvaćali su nemogućnost / malu vjerovatnost određivanja vrijednosti INR-a u zadanim intervalima (42,6 %), bolesnikovo odbijanje liječenja antagonistom vitamina K (37,4 %), rezultat na ljestvici CHADS₂ = 1 zbog čega liječnik nije preporučio liječenje antagonistom vitamina K (21,3 %), bolesnik nije pouzdan da će se pridržavati uputa za liječenje lijekom antagonistom vitamina K (15,0 %) i poteškoće/očekivane poteškoće u kontaktiranju s bolesnikom 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 bila je 1,5 % za apiksaban i 1,3 % za ASK.

U ispitivanju je apiksaban bio statistički značajno uspješniji u primarnoj mjeri ishoda - sprječavanju moždanog udara (hemoragijskog, ishemijskog ili nespecificiranog) ili sistemske embolije (vidjeti Tablicu 8) u poređenju s ASK-om.

Tablica 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 rizika (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 nespecificiran	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 kontroliranja ukupne pojavnosti pogreške tipa I u ispitivanju.

† Sekundarna mjera ishoda.

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

Tablica 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 značajno ali koje nije veliko krvarenje†	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

* Veliko krvarenje definirano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

Bolesnici s NVAF-om koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji

Otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje AUGUSTUS, provedeno prema faktorijalnom nacrtu 2 x 2, obuhvatilo je 4614 bolesnika s NVAF-om koji su imali akutni koronarni sindrom (43 %) i/ili bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (56 %). Svi bolesnici primili su osnovnu terapiju inhibitorom receptora P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) propisanu prema lokalnom standardnom liječenju.

Bolesnici su bili randomizirani do 14 dana nakon akutnog koronarnog sindroma i/ili perkutane koronarne intervencije kako bi primali apiksaban u dozi od 5 mg dva puta na dan (2,5 mg dva puta na dan ako su ispunjena dva ili više kriterija za smanjenje doze; 10 % je primilo manju dozu) ili antagonist vitamina K odnosno ASK (81 mg jedanput na dan) ili placebo. Prosječna dob bila je 69,9 godina, 94 % randomiziranih bolesnika imalo je CHA₂DS₂-VASc rezultat > 2, a 47 % imalo je HAS-BLED rezultat > 3. Kod bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala antagonist vitamina K udio vremena unutar terapijske širine (INR 2 - 3) iznosio je 56 %, pri čemu je 32 % vremena bilo ispod, a 12 % iznad terapijske širine.

Primarni cilj ispitivanja AUGUSTUS bila je procjena sigurnosti primjene s mjerom primarnog ishoda velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. Prilikom usporedbe apiksabana i antagonist vitamina K mjera primarnog ishoda sigurnosti velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u 6. mjesecu pojavila se kod 241 (10,5 %) bolesnika u skupini liječenoj apiksabanom i u 332 (14,7 %) bolesnika liječenih antagonistom vitamina K (HR = 0,69, 95 % CI: 0,58, 0,82; dvostrani p < 0,0001 za neinferiornost i p < 0,0001 za superiornost). Kod antagonist vitamina K dodatne su analize koje su koristile podskupine prema vremenu unutar terapijske širine pokazale da je najveća stopa krvarenja bila povezana s najnižim kvartilom vremena unutar terapijske širine. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvišeg kvartila vremena unutar terapijske širine.

Prilikom usporedbe ASK-a i placebo mjera primarnog ishoda sigurnosti velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u 6. mjesecu pojavila se u 367 (16,1 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 204 (9,0 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo (HR = 1,88, 95 % CI: 1,58, 2,23; dvostrani p < 0,0001).

Konkretno se kod bolesnika liječenih apiksabanom veliko ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko pojavilo kod 157 (13,7 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i 84 (7,4 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Kod bolesnika koji su primali antagonist vitamina K se veliko ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko pojavilo u 208 (18,5 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 122 (10,8 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Drugi učinci liječenja bili su procijenjeni kao sekundarni cilj ispitivanja s mjerama kompozitnog ishoda. Prilikom usporedbe apiksabana i antagonist vitamina K mjera kompozitnog ishoda smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se u 541 (23,5 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 632 (27,4 %) bolesnika u skupini koja je primala antagonist vitamina K. Mjera kompozitnog ishoda smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) pojavila se kod 170 (7,4 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i kod 182 (7,9 %) bolesnika u skupini koja je primala antagonist vitamina K.

Prilikom usporedbe ASK-a i placebo mjera kompozitnog ishoda smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se u 604 (26,2 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i kod 569 (24,7 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Mjera kompozitnog ishoda smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) pojavila se kod 163 (7,1 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i kod 189 (8,2 %) bolesnika u skupini koja je primala 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 sprječavanja 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 se 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 kod 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 u 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 usporedivu 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 (VTE)

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, s 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 razinama 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 kombiniranom primarnom ishodu utvrđenog ponavljajućeg simptomatskog VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili smrtnom ishodu povezanom s VTE (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY

	Apiksaban N = 2609 n (%)	Enoksaparin/varfarin N = 2635 n (%)	Relativni rizik (95 % CI)
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 veliko krvarenje	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* Neinferiorno u usporedbi 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, spol, indeks tjelesne mase (ITM), bubrežnu funkciju, obim indeksa

plućne embolije, lokaciju tromba u DVT i prethodnu primjenu parenteralnog heparina bila je općenito slična.

Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je veliko krvarenje. U ispitivanju je apiksaban bio statistički uspješniji od enoksaparin/varfarina u mjeri primarnog ishoda sigurnosti [Relativni rizik 0,31, 95 % CI (0,17, 0,55), P-vrijednost < 0,0001] (vidjeti Tablicu 11).

Tablica 11: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY

	Apiksaban N = 2676 n (%)	Enoksaparin/ varfarin N = 2689 n (%)	Relativni rizik (95 % CI)
Veće	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Veće + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Manje	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 velikih krvarenja i klinički značajnih ali ne velikih krvarenja na bilo kojem anatomskom mjestu bilo je općenito manje u skupini liječenoj apiksabanom u odnosu na skupinu liječenu enoksaparinom/varfarinom. Utvrđeno veliko krvarenje prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (ISTH) javilo se kod 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 antikoagulansom. Od navedenih, 836 bolesnika (33,7 %) sudjelovalo je u ispitivanju AMPLIFY prije uključanja u ispitivanje AMPLIFY-EXT.

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

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

Tablica 12: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativni rizik (95 % CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apiksaban 2,5 mg odnosu 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 VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Nefatalna DVT†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Nefatalna 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 (primjerice, 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, spol, ITM i bubrežnu funkciju.

Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je veliko krvarenje tokom razdoblja liječenja. U ispitivanju, incidencija u velikom krvarenju obje doze apiksabana nije se statistički razlikovala od placeba. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji velikih krvarenja + klinički značajnih ali ne velikih krvarenja (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 Tablicu 13).

Tablica 13: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativni rizik (95 % CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 811)	(N = 826)	Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
		n (%)			
Veće	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Veće + klinički značajno ali ne veliko krvarenje	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Manje	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 veliko gastrointestinalno krvarenje prema ISTH pojavilo se kod 1 (0,1 %) bolesnika liječenog apiksabanom pri dozi od 5 mg dvaput na dan, nijednog bolesnika pri dozi od 2,5 mg dvaput na dan i kod 1 (0,1 %) bolesnika liječenog placebom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s referentnim lijekom koji sadrži apiksaban u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u venskoj i arterijskoj emboliji i trombozi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

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 ≥ 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 ~ 30 % CV.

Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg suspendirane u 30 ml vode, izloženost je bilo usporediva 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 usporedbi 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 za proteine u plazmi. Volumen distribucije (V_{ss}) iznosi približno 21 litru.

Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban se eliminira 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 ispitivanjima izravno putem crijeva.

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

O-demetilacija i hidroksilacija 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 (engl. breast cancer resistance protein, BCRP).

Starije osobe

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

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. Kod pojedinaca s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51 - 80 ml/min) koncentracije apiksabana u plazmi (AUC) povećale su se za 16 %, kod onih s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 - 50 ml/min) za 29 %, a kod onih s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 - 29 ml/min) za 44 % u usporedbi s pojedincima s 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, AUC apiksabana povećao se za 36 % kod primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana odmah nakon hemodijalize, u usporedbi s 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 jetrene funkcije

U ispitivanju u kojem je uspoređivano 8 ispitanika s 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 ($n = 2$) s 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.

Spol

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 primali apiksaban uglavnom su se podudarali s rezultatima ispitivanja faze I.

Tjelesna težina

U poređenju s 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 u skladu s onim opaženim kod zdravih ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Najvažniji učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza povezani su s 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 nekliničkim ispitivanjima u usporedbi s ljudima, kod ekstrapolacije na ljude ovaj rezultat treba interpretirati uz oprez.

U mlijeku ženki štakora zabilježen je visok omjer razdiobe lijeka između mlijeka i majčine plazme (omjer za C_{max} je iznosio približno 8, dok je za AUC iznosio približno 30), vjerovatno zbog aktivnog prijenosa u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

laktoza

celuloza, mikrokristalična (E460)

karmelozanatrij, umrežena

natrijev laurilsulfat

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete

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 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al-PVC/PVdC blisteri

60 film tableta (6 Al-PVC/PVdC blistera po 10 film tableta u kutiji).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)
BGP Products Operations GmbH
Turmstrasse 24, 6312 Steinhausen, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka
McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
trading as Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irska

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1., Komárom, 2900
Mađarska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
Viatrix BH d.o.o.
Kolodvorska 12/3
71000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Banxiol 2,5 mg film tableta: 04-07.3-1-5685/23 od 02.09.2024. godine

9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

02.09.2024. godine