

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIVGOTOVOG LIJEKA

APIXA 2,5 mg film tablete
apiksaban

2. KVALITATIVNI IKVANTITATIVNISASTAV

Jedna film tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKIOBLIK

Film tableta.

Film tablete su žute boje, bikonveksne, okruglog oblika, s utisnutom oznakom „I1“ na jednoj strani i ravne na drugoj strani.

4. KLINIČKIPODACI

4.1. Terapijskeindikacije

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih pacijenata podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAf), koji imaju jedan ili više faktora rizika, poput, pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA), dobi ≥ 75 godina, hipertenzije, šećerne bolesti, simptomatskog zatajenja 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 pacijente s PE).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција VTE(VTEp): elektivni hirurškizahvat ugradnjeumjetnogkuka ili koljena

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg oralno, dva puta 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.

U pacijenatopodvrgnutih hirurškomzahvatu ugradnje umjetnog kuka

Preporučeno trajanje liječenja je 32 do 38 dana.

U pacijenatopodvrgnutih hirurškomzahvatu ugradnje umjetnog koljena

Preporučeno trajanje liječenja je 10 do 14 dana.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u pacijenatima nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVA) Preporučena doza apiksabana je 5 mg oralno, dva puta na dan.

Smanjenje doze

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg oralno dva puta na dan, u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju barem dvije od sljedećih karakteristika: dob ≥ 80 godina, tjelesnu težinu ≤ 60 kg ili kreatinin u serum $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l).

Liječenje treba biti dugotrajno.

Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTE)

Preporučena doza apiksabana u liječenju akutne DVT i u liječenju PE je 10 mg oralno dva puta na dan, tokom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg oralno dva puta 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 oralno dva puta na dan. Kada je indicirana prevencija ponavljajućih DVT i PE, treba započeti s dozom od 2,5 mg dva puta na dan, nakon završetka 6-mjesečnog liječenja apiksabanom u dozi 5 mg dva puta na dan ili s drugim antikoagulansom, kao što je navedeno u Tabeli 1 ispod (vidjeti također dio 5.1.).

Tabela 1: Preporuka za doziranje (VTE)

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

Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije pojedinačno svakom pacijentu, nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Propuštena doza

Ako propusti primijeniti dozu, pacijent treba odmah uzeti APIXU i zatim nastaviti primjenjivati lijek dva puta na dan, kao i prije.

Prelazak na druge lijekove

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na APIXU (i obrnuto) može se izvršiti u vrijeme primjene sljedeće doze prema rasporedu (vidjeti dio 4.5.). Ove lijekove ne treba primjenjivati istovremeno.

Prelazak s terapije antagonistima vitamina K (VKA) na APIXU

Kada pacijent prelazi s terapije antagonistom vitamina K na APIXU, liječenje varfarinom ili drugim antagonistima vitamina K treba prekinuti i započeti primjenu APIXE kada međunarodni normalizirani omjer (INR) bude < 2 .

Prelazak s APIXE na terapiju antagonistom vitamina K

Tokom prelaska s APIXE na liječenje antagonistom vitamina K, APIXU treba nastaviti primjenjivati još barem 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K. Nakon 2 dana istovremene primjene APIXE i antagonistima vitamina K, treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze APIXE. Istovremenu primjenu APIXE i antagonistima 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.).

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

Oštećenje bubrega

U pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega, primjenjuju se sljedeće preporuke:

- Za prevenciju VTE kod elektivnog hirurškog zahvata ugradnje umjetnog kuka ili koljena (VTEp), za liječenje DVT, za liječenje PE i za prevenciju ponavljajućih DVT i PE (VTEt), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2.);
- Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF) i serumskim kreatininom $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l), udruženo 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.).

U pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min), primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.):

- Za prevenciju VTE kod elektivnog hirurškog zahvata ugradnje umjetnog kuka ili koljena (VTEp), za liječenje DVT, za liječenje PE i za prevenciju ponavljajućih DVT i PE (VTEt), apiksaban treba primjenjivati oprezno;
- Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF), pacijenti trebaju primati nižu dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta na dan.

U pacijenata s klirensom kreatinina <15 ml/min, ili u pacijenata na dijalizi, nema kliničkog iskustva, stoga se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje jetre

Apiksaban je kontraindiciran u pacijenata s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3.).

Lijek se ne preporučuje u pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

U pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij A ili B) lijek treba primjenjivati oprezno. Nije potrebno prilagođavati dozu u pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pacijenti s povišenim jetrenim enzimima alanin aminotransferazom (ALT)/aspartat aminotransferazom (AST) >2 x gornje granice normale (GGN) ili s povišenim ukupnim bilirubinom $\geq 1,5$ x GGN, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga, u navedenoj populaciji APIXU treba primjenjivati oprezno (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). Prije početka liječenja APIXOM 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.).

Pacijentikoji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji (NVAF)

Pacijenti mogu nastaviti s primjenom apiksabana dok su podvrgnuti kateterskoj ablaciji (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 4.5.).

Pacijentikoji se podvrgavaju kardioverziji

S primjenom apiksabana može se započeti ili nastaviti u pacijenata s NVAF-om, kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

U pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima, prije kardioverzije potrebno je razmotriti primjenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija ili kompjutorizirane tomografije -CT) radi isključenja tromba u lijevom atriju, u skladu s važećim medicinskim smjernicama. Pacijenti koji započinju liječenje apiksabanom, trebaju primati dozu apiksabana od 5 mg dva puta na dan tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije, kako bi se osigurala adekvatnaantikoagulacija (vidjeti dio 5.1.). Režim doziranja potrebno je smanjiti na 2,5 mg apiksabana primijenjenih dva puta na dan tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza), ako pacijent ispunjava kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove Smanjenje doze i Oštećenje bubregau prethodnom tekstu).

Ako se zahtijeva provođenje kardioverzije prije nego što je moguće dati 5 doza apiksabana, potrebno je primijeniti udarnu dozu od 10 mg, a nakon toga dozu od 5 mg dva put na dan. U pacijenata koji ispunjavaju kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove Smanjenje doze i Oštećenje bubrega u prethodnom tekstu), režim doziranja treba smanjiti na udarnu dozu od 5 mg, a nakon toga primijeniti dozu od 2,5 mg dva puta na dan. Udarna doza treba biti primijenjena najmanje 2 sata prije kardioverzije (vidjeti dio 5.1.).

U svih pacijenata koji se podvrgavaju 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.

Pacijentis NVAF-om i akutnim koronarnim sindromom i/ili perkutanom koronarnom intervencijom

Iskustvo liječenja apiksabanom je ograničeno kod primjene u preporučenoj dozi u pacijenata s NVAF-om, kada se primjenjuje u kombinaciji s antitromboticima u pacijenata s akutnim koronarnim sindromom i/ili podvrgnutih perkutanom koronarnom intervenciji nakon postizanja hemostaze (vidjeti dijelove 4.4., 5.1.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost apiksabana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije navedeni su u dijelu 5.1., ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Oralna primjena.

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

Za pacijente koji ne mogu progutati cijele tablete, APIXA tablete 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 oralno (vidjeti dio 5.2.). Alternativno, tablete APIXA mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5%-tnoj otopini glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde (vidjeti dio 5.2.). Zdrobljene tablete APIXA 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 na neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje

- Bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 5.2.)
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. To može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnost malignih neoplazmi kod kojih postoji veliki rizik od krvarenja, nedavne ozljede mozga ili kičme, nedavni hirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti.
- 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 pri specifičnim okolnostima promjene antikoagulantne terapije (vidjeti dio 4.2.), kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama neophodnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tokom kateterske ablacije zbog fibrilacije atriya (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Rizik od krvarenja

Kao i kod primjene drugih antikoagulanasa, pacijente koji primjenjuju apiksaban treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znakovi krvarenja. Preporučuje se pažljiva primjena kod bolesti praćenih povećanim rizikom od krvarenja. Primjenu apiksabana treba prekinuti ako se dogodi teško krvarenje (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.).

Iako se kod liječenja apiksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti lijeku, kalibrirani kvantitativni anti-faktor Xa test može biti koristan u posebnim situacijama, kada poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu doprinosi donošenju kliničkih odluka, npr. kod predoziranja ili hitnog hirurškog zahvata (vidjeti dio 5.1.).

Lijek za reverziju anti-faktor Xa aktivnosti apiksabana je dostupan.

Interakcije s drugim lijekovima koji utiču na hemostazu

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

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

Oprez je potreban ako se pacijenti istovremeno liječe selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), ili nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL), uključujući i acetilsalicilnu kiselinu (ASK).

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

U pacijenata s fibrilacijom atriya i sa stanjima koja zahtijevaju monoterapiju ili dvojnju terapiju antitrombocitnim lijekovima, potrebno je provesti pažljivu procjenu potencijalnih koristi naspram potencijalnih rizika prije kombiniranja takve terapije s apiksabanom.

U kliničkom ispitivanju u pacijenata s fibrilacijom atriya, istovremena primjena ASK-e 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 kliničkom ispitivanju istovremeno je primjenjivano dvojno antitrombocitno liječenje u ograničenoj mjeri (2,1%) (vidjeti dio 5.1.).

Kliničko ispitivanje je obuhvatilo pacijente s fibrilacijom atrijske, koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji i imaju planirano razdoblje liječenja inhibitorom receptora P2Y12, s ili bez ASK-e, i oralnim antikoagulansom (apiksabanom ili antagonistom vitamina K), tokom 6 mjeseci. Istovremena primjena ASK-e povećala je rizik od velikog krvarenja prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (engl. International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) ili klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko (engl. Clinically Relevant Non-Major, CRNM) u ispitanika liječenih apiksabanom, s 16,4% na godinu na 33,1% na godinu (vidjeti dio 5.1.).

U kliničkom ispitivanju visikorizičnih pacijenata bez fibrilacije atrijske nakon akutnog koronarnog sindroma, s višestrukim srčanim i ne-srčanim popratnim bolestima, koji su primali ASK-u ili kombinaciju ASK-e i klopidogrela, prijavljen je značajan porast rizika od velikog krvarenja prema ISTH-u za apiksaban (5,13% na godinu), pri poređenju s placebo (2,04% na godinu).

Primjena trombolitičkih lijekova za liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara

Iskustvo s primjenom trombolitičkih lijekova, za liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara u pacijenata koji primjenjuju apiksaban, vrlo je ograničeno (vidjeti dio 4.5.).

Pacijenti s protetskim srčanim zaliscima

Sigurnost i efikasnost apiksabana nisu ispitivane u pacijenata s protetskim srčanim zaliscima, s ili bez fibrilacije atrijske. Stoga se u ovom slučaju ne preporučuje primjena apiksabana.

Pacijenti s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. Direct Acting Oral Anticoagulants, DOAC), uključujući i apiksaban, ne preporučuju se pacijentima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebno se ne preporučuju u pacijenata koji su trostruko pozitivni (u odnosu na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulantima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotičkih događaja, pri poređenju s terapijom antagonistima vitamina K.

Hirurški zahvati i invazivne procedure

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 48 sati prije elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnih procedura s umjerenim ili visokim rizikom od krvarenja. To uključuje intervencije za koje se ne može isključiti vjerovatnost klinički značajnog krvarenja ili za koje je rizik od krvarenja neprihvatljiv.

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 24 sata prije elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnih procedura s niskim rizikom od krvarenja. To uključuje intervencije za koje se očekuje minimalno krvarenje, krvarenje na mjestu koje nije kritično ili koje se može lako kontrolisati.

Ako se hirurški zahvati ili invazivne procedure ne mogu odgoditi, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza, uzimajući u obzir povećan rizik od krvarenja. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja naspram hitnosti intervencije.

Apiksaban treba početi ponovno primjenjivati što je prije moguće nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, ako to dopušta klinička situacija i ako je uspostavljena adekvatna hemostaza (za kardioverziju vidjeti dio 4.2.).

U pacijenata koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji zbog fibrilacije atrijske, 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 procedura, u pacijenata povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuštanja doze, a ako se, iz bilo kojeg razloga, antikoagulantno liječenje apiksabanom mora privremeno prekinuti, treba ga ponovno uvesti što je prije moguće.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se u pacijenata, liječenih antitromboticima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija, primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili se izvodi spinalna/epiduralna punkcija, postoji rizik od nastanka 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 ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije. Pacijente treba često kontrolisati u odnosu na znakove i simptome 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 treba razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik u pacijenata koji primjenjuju antikoagulanse ili u pacijenata koji će antikoagulantnu terapiju primjenjivati za profilaksu tromboze.

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

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

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

Pacijenti s aktivnim karcinomom

Pacijenti s aktivnim karcinomom mogu biti izloženi visokom riziku od venske tromboembolije i događaja krvarenja. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena apiksabana za liječenje DVT ili PE u pacijenata s karcinomom (vidjeti također dio 4.3.).

Pacijenti s oštećenjem bubrega

Ograničeni klinički podaci indiciraju da su koncentracije apiksabana u plazmi povećane u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za prevenciju VTE kod elektivnog hirurškog zahvata ugradnje umjetnog kuka ili koljena (VTEp), za liječenje DVT, liječenje PE i prevenciju ponavljajućih DVT i PE (VTEt), apiksaban treba primjenjivati oprezno u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atriya, pacijenti s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) i pacijenti u kojih je kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l), u povezanosti s dobi ≥ 80 godina ili s tjelesnom težinom ≤ 60 kg, trebaju primati nižu dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.2.).

U pacijenata s klirensom kreatinina < 15 ml/min ili u pacijenata na dijalizi, nema kliničkog iskustva, te se stoga apiksaban ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Stariji pacijenti

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

Također, u starijih pacijenata istovremenu primjenu apiksabana i ASK-e treba provoditi oprezno zbog potencijalno povišenog rizika od krvarenja.

Tjelesna težina

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

Pacijenti s oštećenjem jetre

Apiksaban je kontraindiciran u pacijenata s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3.).

Lijek se ne preporučuje se u pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.).

Lijek treba primjenjivati oprezno u pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij A ili B) (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Pacijenti s povišenim jetrenim enzimima (ALT/AST >2 x GGN) ili ukupnim bilirubinom $\geq 1,5$ x GGN, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji apiksaban treba primjenjivati oprezno (vidjeti dio 5.2.). Prije početka liječenja apiksabanom treba provesti testove jetrene funkcije.

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

Primjena apiksabana ne preporučuje se u pacijenata koji primaju istovremenu sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir). Ovi lijekovi mogu povećati izloženost apiksabanu dvostruko (vidjeti dio 4.5.) ili više, kada postoje dodatni faktori koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje bubrega).

Interakcija s induktorima CYP3A4 i P-gp-a

Istovremena primjena apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion/gospina trava), može smanjiti izloženost apiksabanu za 50%. U kliničkom ispitivanju u pacijenata s fibrilacijom atrijske, uočena je smanjena efikasnost i povišen rizik od krvarenja kod istovremene primjene apiksabana i snažnih induktora CYP3A4 i P-gp-a, pri poređenju s primjenom samo apiksabana.

U pacijenata koji primaju istovremenu sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a, primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dio 4.5.):

- Za prevenciju VTE kod elektivnog hirurškog zahvata ugradnje umjetnog kuka ili koljena, za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske i za prevenciju ponavljajućih DVT i PE, apiksaban treba primjenjivati oprezno;
- Za liječenje DVT i liječenje PE. apiksaban ne treba primjenjivati, jer efikasnost može biti ugrožena.

Hirurški zahvat zbog preloma kuka

Nisu provedena klinička ispitivanja efikasnosti i sigurnosti primjene apiksabana u pacijenata podvrgnutih hirurškom zahvatu zbog preloma kuka. Stoga se u tih pacijenata apiksaban ne preporučuje.

Laboratorijski parametri

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

Informacija o pomoćnim supstancama

APIXA sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži natrij, manje od 1 mmol (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrij.

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 prosječni AUC apiksabana i dovela do povećanja prosječnog C_{max} apiksabana za 1,6 puta.

Primjena apiksabana ne preporučuje se u pacijenata koji primaju istovremenu sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itraconazol, 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 prosječni AUC apiksabana 1,4 puta, a C_{max} apiksabana 1,3 puta. Primjena naproksena (jedna doza od 500 mg), koji inhibira P-gp, ali ne i CYP3A4, povećala je prosječni AUC apiksabana 1,5 puta, a C_{max} 1,6 puta. Klaritromicin (500 mg, dva puta na dan), koji je inhibitor P-gp-a i snažan inhibitor CYP3A4, povećao je prosječni AUC apiksabana 1,6 puta, a 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 prosječni AUC apiksabana za oko 54%, a C_{max} za oko 42%. Istovremena primjena apiksabana s drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion/gospina trava), također može dovesti do smanjenih koncentracija apiksabana u plazmi. Kod istovremene primjene s takvim lijekovima, nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana, ali u pacijenata koji primaju istovremenu sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a, apiksaban treba primjenjivati oprezno za prevenciju VTE kod elektivnog hirurškog zahvata ugradnje umjetnog kuka ili koljena, za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske i za prevenciju ponavljajućih DVT i PE.

Apiksaban se ne preporučuje za liječenje DVT i PE u pacijenata koji primaju istovremenu sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a, jer efikasnost može biti ugrožena (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 antikoagulantom je kontraindicirano, osim pri specifičnim okolnostima promjene antikoagulantne terapije, kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama neophodnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tokom kateterske ablacije zbog fibrilacije atrijske (vidjeti dio 4.3.).

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

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

Istovremena primjena apiksabana s klopidogrelom (75 mg jedanput na dan) ili s kombinacijom 75 mg klopidogrela i 162 mg ASK-a jedanput na dan, ili s prasugrelom (60 mg, nakon čega slijedi 10 mg jedanput na dan) u ispitivanjima faze I, nije pokazala relevantno produženje vremena krvarenja, niti dodatnu inhibiciju agregacije trombocita, pri poređenju s primjenom antitrombotičkih lijekova bez apiksabana. Povećanja u testovima zgrušavanja krvi (PV, INR i aPTV), bila su konzistentna s efektima samog apiksabana.

Primjena naproksena (500 mg), inhibitora P-gp-a, povećala je prosječni AUC apiksabana 1,5 puta, a C_{max} 1,6 puta. Opažena su odgovarajuća povećanja u testovima zgrušavanja krvi za apiksaban. Nakon istovremene primjene apiksabana i naproksena, nisu primijećene promjene u učinku naproksena na agregaciju trombocita izazvanu arahidonskom kiselinom, niti klinički relevantno produženje vremena krvarenja.

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

Ograničeno je iskustvo istovremene primjene s drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfpirazona) ili s tromboliticima. 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 relevantan efekt na farmakokinetiku apiksabana. Nakon istovremene primjene ova dva lijeka, prosječni AUC bio je 15% niži, a C_{max} 18% niži, nego kada se ti lijekovi primjenjuju samostalno. Primjena apiksabana u dozi od 10 mg s famotidinom u dozi od 40 mg, nije uticala na AUC i C_{max} apiksabana.

Efekt apiksabana na druge lijekove

Ispitivanja apiksabana in vitro, pokazala su da on nema inhibitorni efekt 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 veće od vršnih koncentracija lijeka u plazmi zabilježenih u pacijenata. Pri koncentracijama do 20 μm , 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 zdravih ispitanika, opisanima u nastavku, apiksaban nije značajno izmijenio farmakokinetiku digoksina, naproksena, ili 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 ili 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 ili C_{max} naproksena.

Atenolol

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

Aktivni ugalj

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni apiksabana u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u odnosu na reproduktivnu toksičnost (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 u ljudi. Dostupni podaci primjene kod životinja ukazuju da se apiksaban izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3.). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Mora se donijeti odluka o tome da 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 efekte na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 7 kliničkih ispitivanja faze 3 koja su uključivala više od 21.000 pacijenata: više od 5.000 pacijenata u ispitivanjima VTEp u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 20 dana, više od 11.000 pacijenata u ispitivanjima NVAF u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 1,7 godina, te u više od 4.000 pacijenata u liječenju VTE (VTEt) u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 221 dan (vidjeti dio 5.1.).

Česta neželjena djelovanja bila su krvarenje, kontuzija, epistaksa i hematoma (vidjeti Tabelu 2 za profil neželjenih djelovanja i učestalosti prema indikaciji).

U ispitivanjima prevencije venskih tromboembolijskih događaja, neželjena djelovanja su se javljala u ukupno 11% pacijenata liječenih apiksabanom u dozi od 2,5 mg dva puta na dan. Ukupna incidenca neželjenih djelovanja povezanih s krvarenjem uz apiksaban bila je 10%, u studijama apiksabana naspram studija enoksaparina.

U ispitivanjima NVAF, ukupna incidenca neželjenih djelovanja povezanih s krvarenjem uz apiksaban iznosila je 24,3% u ispitivanju apiksabana naspram ispitivanja varfarina, te 9,6% u ispitivanju apiksabana naspram ispitivanja acetilsalicilne kiseline. U ispitivanju apiksabana naspram ispitivanja varfarina, incidenca velikog gastrointestinalnog krvarenja prema ISTH (uključujući krvarenje u gornjem i donjem

dijelu GI trakta i rektalno krvarenje) uz apiksaban iznosila je 0,76% na godinu. Incidenca velikog intraokularnog krvarenja prema ISTH, uz apiksaban iznosila je 0,18% na godinu.

U ispitivanjima VTEt, ukupna incidenca neželjenih djelovanja povezanih s krvarenjem uz apiksaban iznosila je 15,6% u studiji apiksabana naspram studije enoksaparina/varfarina, te 13,3% u studiji apiksabana u naspram placebo studija (vidjeti dio 5.1.).

Tabelarni prikaz neželjenih djelovanja

Tabela 2 prikazuje neželjena djelovanja kod VTEp, NVAF i VTEt, razvrstana prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 2: prikaz neželjenih djelovanja

Klasifikacija organskog sistema	Prevenција VTE u odraslih pacijenata podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka koljena (VTEp) ili	Prevenција dara i moždanog imaju systemske emb više u odraslih pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji jedan ili faktora rizika (NVAF)	Liječenje DVT i PE, te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Anemija	često	često	često
Trombocitopenija	manje često	manje često	često
Poremećaji imunološkog sistema			
Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija	rijetko	manje često	manje često
Pruritus	manje često	manje često	manje često*
Angioedem	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji nervnog sistema			
Krvarenje u mozgu†	nepoznato	manje često	rijetko
Poremećaji oka			
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)	rijetko	često	manje često
Vaskularni poremećaji			

Krvarenje, hematom	često	često	često
Hipotenzija (uključujući i hipotenziju tokom procedure)	manje često	često	manje često
Intraabdominalno krvarenje	nepoznato	manje često	nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Epistaksa	manje često	često	često
Hemoptiza	rijetko	manje često	manje često
Krvarenje u respiratornom sistemu	nepoznato	rijetko	rijetko
Poremećaji probavnog sistema			
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
Poremećaji jetre i žuči			
Abnormalan test jetrene funkcije, povećana aspartat aminotransferaza, povećana alkalna fosfataza u krvi, povećan bilirubin u krvi	manje često	manje često	manje često
Povećana gama-glutamilttransferaza	manje često	često	često
Povećana alanin aminotransferaza	manje često	manje često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Kožni osip	nepoznato	manje često	često
Alopecija	rijetko	manje često	manje često
Multiformni eritem	nepoznato	vrlo rijetko	nepoznato
Kožni vaskulitis	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Krvarenje u mišić	rijetko	rijetko	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			

Hematurija	manje često	često	često
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			
Abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	manje često	manje često	često
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene			
Krvarenje na mjestu primjene	nepoznato	manje često	manje često
Pretrage			
Pozitivno okultno krvarenje	nepoznato	manje često	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			
Kontuzija	često	često	često
Krvarenje nakon procedure (uključujući hematoma nakon procedure, krvarenje iz rane, hematoma na mjestu punkcije krvnog suda i krvarenje na mjestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje na mjestu reza (uključujući i 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“ obuhvata sva intrakranijalna ili intraspinalna krvarenja (tj. hemoragijski moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelarna, 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 rezultirati posthemoragijskom anemijom. Znakovi, simptomi i težina variraju ovisno o mjestu i stepenu ili obimu krvarenja (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja 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 djelovanja 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 Mladenovica 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 svježe smrznute plazme ili primjene lijeka za reverziju efekta inhibitora faktora Xa.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, apiksaban primjenjivan oralno u zdravih ispitanika, u dozama do 50 mg na dan, tokom 3 do 7 dana (25 mg dva puta na dan tokom 7 dana ili 50 mg jedanput na dan tokom 3 dana), nije izazvao klinički značajna neželjena djelovanja.

U 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, za 27% i nije uticala na C_{max} . Prosječni poluživot apiksabana smanjio se s 13,4 sati kada je lijek primijenjen sam, 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 tretmanu predoziranja apiksabanom ili nehotične ingestije lijeka.

Lijek za reverziju efekta inhibitora faktora Xa dostupan je za situacije kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog po život opasnog ili nekontrolisanog krvarenja (vidjeti dio 4.4.). Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkih efekata apiksabana, kako je pokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti unutar 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4faktorskog PCC-a u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja u osoba koje su primale apiksaban. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa u pacijenata koji primaju apiksaban. Može se razmotriti redoziranje 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% u pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (engl. End-Stage Renal Disease, ESRD) kod oralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Stoga nije vjerovatno da će hemodijaliza biti efikasna u tretmanu predoziranja apiksabanom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotici, direktni inhibitori faktora Xa. ATC kod: B01AF02.

Mehanizam djelovanja

Apiksaban je snažan, oralni, reverzibilni, direktni i visokoselektivni inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa. Za antitrombotičku aktivnost ne zahtijeva antitrombin III. Apiksaban inhibira slobodni faktor Xa i faktor Xa koji je vezan za ugruške, te aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema direktne efekte na agregaciju trombocita, ali indirektno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom aktivnosti faktora Xa, apiksaban sprječava stvaranje trombina i nastanak tromba. Neklinička ispitivanja apiksabana na životinjskim modelima, pokazala su antitrombotičku efikasnost u prevenciji arterijske i venske tromboze, pri dozama koje su održavale hemostazu.

Farmakodinamički efekti

Farmakodinamički efekti apiksabana održavaju njegov mehanizam djelovanja (inhibicija faktora Xa). Zahvaljujući inhibiciji faktora Xa, apiksaban produžava parametre testova zgrušavanja krvi, poput protrombinskog vremena (PV), INR-a i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV). Promjene uočene u navedenim testovima zgrušavanja krvi, pri očekivanoj terapijskoj dozi, su male i podložne su visokom stepenu varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih efekata

apiksabana. U testu stvaranja trombina, apiksaban je smanjio endogeni trombinski potencijal, koji je mjera stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Apiksaban također pokazuje anti-faktor Xa aktivnost, što se vidi kroz smanjenje 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 hromogeni test. Anti-faktor Xa aktivnost blisko je i direktno linearno povezana s koncentracijama apiksabana u plazmi, pa doseže maksimalne vrijednosti kada su vršne koncentracije apiksabana u plazmi. Povezanost između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti je približno linearna kroz široki raspon doza apiksabana.

Tabela 3, u tekstu ispod, pokazuje predviđenu izloženost kod stanja dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju. U pacijenata koji primjenjuju apiksaban za prevenciju VTE nakon hirurškog zahvata ugradnje umjetnog kuka ili koljena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviših i najnižih nivoa manja od 1,6 puta. U pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji primjenjuju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviših i najnižih nivoa manja od 1,7 puta. U pacijenata koji primjenjuju apiksaban za liječenje DVT i PE ili za prevenciju ponavljajućih DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviših i najnižih nivoa manja od 2,2 puta.

Tabela 3: Predviđena izloženost apiksabanu kod stanja dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost

	Apiksaban C _{max} (ng/ml)	Apiksaban C _{min} (ng/ml)	Antifaktor Xa aktivnost apiksabana max (IU/ml)	Antifaktor Xa aktivnost apiksabana min (IU/ml)
Medijan [5-i, 95-i procent]				
Prevenција VTE: elektivni hirurškizahvat ugradnje umjetnog koljenaili kuka				
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]
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije: NVAF				
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]
Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)				
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 na osnovu 2 od 3 kriterija smanjenja doze u ARISTOTLE ispitivanju.

Iako kod liječenja apiksabanom nije neophodno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u izuzetnim situacijama, u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pomoći kod donošenja kliničkih odluka, npr. kod predoziranja ili hitnog hirurškog zahvata.

Klinička efikasnost i sigurnost

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja: elektivni hirurškizahvat ugradnje umjetnog kuka ili koljena

Klinički program za apiksaban osmišljen je kako bi pokazao efikasnost i sigurnost apiksabana u prevenciji venskih tromboembolijskih događaja, u širokom rasponu odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena. Ukupno 8.464 pacijenta su randomizirana u dva pivotalna, dvostruko slijepa, multinacionalna ispitivanja, u kojima se apiksaban u dozi od 2,5 mg primjenjivao oralno dva puta na dan (4.236 pacijenata) uspoređivao s enoksaparinom u dozi od 40 mg jedanput na dan (4.228 pacijenata). U taj broj ulaze 1.262 pacijenta (618 u grupi koja je primjenjivala apiksaban) u dobi od 75 ili više godina, 1.004 pacijenta (499 u grupi koja je primjenjivala apiksaban) niske tjelesne težine (≤ 60 kg), 1.495 pacijenata (743 u grupi koja je primjenjivala apiksaban) s BMI ≥ 33 kg/m² i 415 pacijenata (203 u grupi koja je primjenjivala apiksaban) s umjerenim oštećenjem bubrega.

Ispitivanje ADVANCE-3 obuhvatilo je 5.407 pacijenatapodvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka, a ispitivanje ADVANCE-2 obuhvatilo je 3.057 pacijenata podvrgnutih elektivnom hirurškom zahvatu ugradnje umjetnog koljena. Ispitanici su primali ili apiksaban u dozi od 2,5 mg oralno dva puta 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 započeta 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 pacijenata, u ispitivanoj populaciji u sklopu ispitivanja ADVANCE-3 i ADVANCE-2 (8.464 pacijenata), 46% pacijenata je imalo hipertenziju, 10% hiperlipidemiju, 9% šećernu bolest i 8% koronarnu bolest srca.

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

Tabela 4: Rezultati efikasnosti iz pivotalnih ispitivanja faze III

Ispitivanje	ADVANCE-3 (kuk)			ADVANCE-2 (koljeno)		
	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput dan _{na} 35 ± 3 d	p- vrijednost	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput dan _{na} 12 ± 2 d	p- vrijednost
Trajanje liječenja	35 ± 3 d			12 ± 2 d		
Ukupan broj VTE/smrti zbog bilo g uzroka koje						
Broj događaja/ispitanika	27/1949	74/1917		147/976	243/997	
Stopa događaja	1,39%	3,86%	<0,000 1	15,06%	24,37%	<0,0001

Relativan rizik 95% CI	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Glavni VTE ishodi						
Broj događaja/ispitanika Stopa događaja	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%		13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	
Relativan rizik 95% CI	0,40 (0,15; 0,80)		0,0107	0,50 (0,26; 0,97)		0,0373

Sigurnosni ishodi koji uključuju veliko krvarenje, kompozit velikog i klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko, te sva krvarenja, imali su podjednake stope u pacijenata liječenih apiksabanom u dozi od 2,5 mg, pri poređenju s pacijentima 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 dva 2,5 mg p.o. puta na dan 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 12 ± 2 d
Svi liječeni pacijenti	n=2.673	n=2.659	n=1.501	n=1.508
Vrijeme liječenja ¹				
Veliko	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
	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 dva 2,5 mg p.o. puta na dan 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 12 ± 2 d
Smrtonosno	0	0	0	0
Veliko + klinički relevantno krvarenje koje nije veliko	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 zahvata ²				
Veliko	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Smrtonosno	0	0	0	0

Veliko + klinički relevantno krvarenje koje nije veliko	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 umjetnog kuka i koljena, ukupne incidence neželjenih reakcija krvarenja, anemije i abnormalnosti transaminaza (npr. nivoi ALT-e) bile su brojčano niže u pacijenata koji su primjenjivali apiksaban, pri poređenju s onima koji su primjenjivali enoksaparin.

U ispitivanju hirurških zahvata ugradnje umjetnog koljena su tokom predviđenog razdoblja liječenja u grupi koja je primjenjivala apiksaban zabilježena 4 slučaja plućne embolije, a u grupi koja je primjenjivala enoksaparin niti jedan. Ne postoji objašnjenje za taj viši broj slučajeva plućne embolije.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u pacijenatas nevalvularnom fibrilacijom atrijske

Ukupno 23.799 pacijenata je randomizirano u kliničkom programu (ARISTOTLE: apiksaban u poređenju s varfarinom, AVERROES: apiksaban u poređenju s ASK-om), uključujući 11.927 pacijenata randomiziranih da primaju apiksaban. Program je osmišljen da bi pokazao efikasnost i sigurnost apiksabana u prevenciji moždanoga udara i sistemske embolije u pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više dodatnih faktora rizika, kao što su:

- Pretrpljen moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA);
- Dob ≥ 75 godina;
- Hipertenzija;
- Šećerna bolest;
- Simptomatsko zatajenje srca (NYHA kategorija \geq II).

Ispitivanje ARISTOTLE

U ispitivanju ARISTOTLE, ukupno 18.201 pacijent su randomizirani za dvostruko slijepo liječenje apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta na dan (ili 2,5 mg dva puta na dan u odabranih pacijenata [4,7%], vidjeti dio 4.2.) ili varfarinom (ciljni raspon INR-a 2,0-3,0). Pacijenti su bili izloženi ispitivanoj aktivnoj supstanci prosječno 20 mjeseci. Prosječna dob bila je 69,1 godina, prosječan rezultat na ljestvici CHADS₂ bio je 2,1, a 18,9% pacijenata 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 efikasnosti u pacijenata s fibrilacijom atrijske 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 nespecifični	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)	

U pacijenata randomiziranih da primaju varfarin, medijan procenta vremena provedenog u terapijskom rasponu (engl. Time in Therapeutic Range, TTR) (INR 2-3) bio je 66%.

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

Ključne sekundarne tačke ishoda - veliko krvarenje i smrt zbog bilo kojeg uzroka, ispitane su prethodno utvrđenom strategijom hijerarhijskog testiranja kako bi se u cijelosti mogla kontrolirati pojava greške tipa 1 u ispitivanju. Statistički značajna superiornost utvrđena je i u obje ključne sekundarne tačke ishoda, velikom 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 uzroka.

Tabela 7: Sekundarne tačke ishoda u pacijenata s fibrilacijom atriya u ispitivanju ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9088 n (% na godinu)	Varfarin N = 9052 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95% CI)	p vrijednost
Ishodi krvarenja				
Veliko*	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)		
Veliko + klinički relevantno krvarenje koje nije veliko	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 tačke 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 neželjenih djelovanja bila je 1,8% za apiksaban i 2,6% za varfarin.

Rezultati efikasnosti za unaprijed određene podgrupe, uključujući 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 efikasnosti u cjelokupnoj populaciji obuhvaćenoj 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 podgrupe 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 5.598 pacijenata, koje su ispitivači ocijenili neprikladnima za terapiju antagonistom vitamina K, u grupe koje su liječene apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta na dan (ili 2,5 mg dva puta na dan u odabranih pacijenata [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. Pacijenti su bili izloženi ispitivanoj aktivnoj supstanci u prosjeku 14 mjeseci. Prosječna dob bila je 69,9 godinu, prosječan rezultat na ljestvici CHADS₂ bio je 2,0, a 13,6% pacijenata 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 vjerovatnost određivanja vrijednosti INR-a u zadanim intervalima (42,6%), pacijentovo odbijanje liječenja antagonistom vitamina K (37,4%), rezultat na ljestvici CHADS₂ = 1 zbog čega ljekar nije preporučio liječenje antagonistom vitamina K (21,3%), pacijent nije pouzdan da će se pridržavati uputa za liječenje antagonistom vitamina K (15,0%) i poteškoća/očekivana poteškoća u kontaktiranju pacijenata 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 neželjenih djelovanja 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) ili sistemske embolije (vidjeti Tabelu 8), pri poređenju s ASK-om.

Tabela 8: Ključni rezultati efikasnosti u pacijenata s fibrilacijom atriya u ispitivanju AVERROES

	Apiksaban N = 2.807 n (% na godinu)	ASK N = 2.791 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 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 pojave pogreške tipa I u ispitivanju. † Sekundarna tačka ishoda

Nije bilo statistički značajne razlike između apiksabana i ASK-e u incidenci velikog krvarenja (vidjeti Tabelu 9).

Tabela 9: Krvarenja u pacijenata s fibrilacijom atriya u ispitivanju AVERROES

	Apiksaban N = 2.798 n (% na godinu)	ASK N = 2.780 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95% CI)	pvrijednost
Veliko*	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)		
Veliko + klinički relevantno krvarenje koje nije veliko	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).

† Klinički relevantno krvarenje koje nije veliko

Pacijentis NVAF-om koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji

Otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje AUGUSTUS, provedeno prema faktorijalnom nacrtu 2 x 2, obuhvatilo je 4.614 pacijenata NVAF-om koji su imali akutni koronarni sindrom (43 %) i/ili bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (56%). Svi pacijenti primili su osnovnu terapiju inhibitorom receptora P2Y12 (klopidogrel: 90,3%), propisanu prema lokalnom standardnom liječenju.

Pacijenti 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; 4,2 % je primilo manju dozu) ili antagonistu vitamina K, odnosno ASK (81 mg jedanput na dan) ili placebo. Prosječna dob bila je 69,9 godina, 94% randomiziranih pacijenata imalo je CHA₂DS₂-VASc rezultat >2, a 47% imalo je HAS-BLED rezultat >3. U pacijenata randomiziranih u grupu koja je primala antagonistu 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 primarnom tačkom ishoda velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko. Prilikom poređenja apiksabana i antagoniste vitamina K mjera, primarna tačka ishoda sigurnosti u odnosu na veliko krvarenje prema ISTHu ili na klinički relevantno krvarenje koje nije veliko, u 6. mjesecu pojavila se u 241 (10,5%) pacijenta u grupi liječenoj apiksabanom i u 332 (14,7%) pacijenta 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 antagonista vitamina K, dodatne analize koje su koristile podgrupe prema vremenu unutar terapijske širine pokazale su 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 poređenja ASK-e i placeba, primarna točka ishoda sigurnosti u odnosu na veliko krvarenje prema ISTH-u ili na klinički relevantno krvarenje koje nije veliko, u 6. mjesecu pojavila se u 367 (16,1%) pacijenata u grupi koja je primala ASK-u i u 204 (9,0 %) pacijenata u grupi koja je primala placebo (HR = 1,88; 95 % CI: 1,58; 2,23; dvostrani p <0,0001).

Specifično se u pacijenata liječenih apiksabanom veliko ili klinički relevantno krvarenje koje nije veliko pojavilo u 157 (13,7%) pacijenata u grupi koja je primala ASK i u 84 (7,4%) pacijenta u grupi koja je primala placebo. U pacijenata koji su primali antagonistu vitamina K, veliko ili klinički relevantno krvarenje koje nije veliko pojavilo se u 208 (18,5%) pacijenata u grupi koja je primala ASK-u i u 122 (10,8%) pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Drugi efekti liječenja bili su procijenjeni kao sekundarni objektiv ispitivanja, s kompozitom tačaka ishoda.

Prilikom poređenja apiksabana i antagonistu vitamina K, kompozitna točka ishoda od smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se u 541 (23,5%) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban i u 632 (27,4%) pacijenta u grupi koja je primala antagonistu vitamina K. Kompozitna točka ishoda od smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) pojavila se u 170 (7,4%) pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i u 182 (7,9%) pacijenta u grupi koja je primala antagonistu vitamina K.

Prilikom poređenja ASK-e i placeba, kompozitna točka ishoda od smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se u 604 (26,2%) pacijenta u grupi koja je primala ASK-u i u 569 (24,7%) pacijenata u grupi koja je primala placebo. Kompozitna točka ishoda od smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija), pojavila se u 163 (7,1%) pacijenta u grupi koja je primala ASK-u i u 189 (8,2%) pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Pacijent koji se podvrgavaju kardioverziji

Otvoreno, multicentrično ispitivanje EMANATE, uključivalo je 1.500 pacijenata koji prethodno nisu bili liječeni oralnim antikoagulantima ili su njima prethodno bili liječeni kraće od 48 sati, te za koje je planirana kardioverzija zbog NVAF-a. Pacijenti su bili randomizirani u 1:1 u grupu liječenu apiksabanom ili u grupu 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 dva puta na dan (ili 2,5 mg dva puta na dan u odabраних pacijenata (vidjeti dio 4.2.)), ili ako se zahtijevala ranija kardioverzija, najmanje 2 sata nakon udarne doze od 10 mg (ili udarne doze od 5 mg u odabраних pacijenata (vidjeti dio 4.2.)). U grupi liječenoj apiksabanom, udarnu dozu primila su 342 pacijenta (331 pacijent je primio dozu od 10 mg, a 11 pacijenata dozu od 5 mg).

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

Događaji velikih krvarenja i klinički značajnih krvarenja koja nisu velika, pojavili su se u 3 (0,41%), odnosno 11 (1,50%) pacijenata u grupi liječenoj apiksabanom, pri poređenju s 6 (0,83%) i 13 (1,80%) pacijenata u grupi liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K.

Ovo eksplorativno ispitivanje, prilikom kardioverzije pokazalo je usporedivu efikasnost i sigurnost između grupe liječene apiksabanom i grupe 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 efikasnost i sigurnost apiksabana u liječenju DVT i/ili

PE (AMPLIFY) i u produženoj terapiji za prevenciju ponavljajućih DVT i/ili PE, nakon antikoagulantnog liječenja DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT) u trajanju od 6 do 12 mjeseci. Oba ispitivanja bila su randomizirana, dvostruko slijepa, multinacionalna, s paralelnim grupama, u pacijenata sa simptomatskom proksimalnom dubokom venskom trombozom ili simptomatskom plućnom embolijom. Sve ključne ishode sigurnosti i efikasnosti utvrdio je neovisni zaslijepljeni (engl. blinded) i odbor.

Ispitivanje AMPLIFY

U ispitivanju AMPLIFY, randomizirano je ukupno 5.395 pacijenata u grupe koje su liječene apiksabanom u dozi od 10 mg dva puta na dan oralno tokom 7 dana, nakon čega je slijedio apiksaban 5 mg dva puta na dan oralno tokom 6 mjeseci, ili enoksaparin 1 mg/kg dva puta na dan potkožno barem 5 dana (do INR > 2) i varfarin (ciljni raspon INR 2,0-3,0) oralno tokom 6 mjeseci.

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

U pacijenata randomiziranih na varfarin, srednja vrijednost procenta 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; unutar najvišeg kvartila TTR-a prema centru, 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 kombiniranoj primarnoj tački ishoda od ponavljajućeg simptomatskog VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili smrtnog ishoda povezanog s VTE (vidjeti Tabelu 10).

Tabela 10: Rezultati efikasnosti u ispitivanju AMPLIFY

	Apiksaban N=2.609 n (%)	Enoksaparin/varfarin in N=2.635 n (%)	Relativan 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)

* Neinferiornost pri poređenju s enoksaparinom/varfarinom (p-vrijednost <0,0001)

Efikasnost apiksabana u početnom liječenju VTE bila je konzistentna između pacijenata 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)]. Efikasnost kroz podgrupe, uključujući dob, spol, indeks tjelesne mase (BMI), bubrežnu funkciju, obim indeksa plućne embolije, lokaciju tromba u DVT i prethodnu primjenu parenteralnog heparina, općenito je bila konzistentna.

Primarni sigurnosni ishod bilo je veliko krvarenje. U ispitivanju, apiksaban je bio statistički superiorniji u odnosu na enoksaparin/varfarin u primarnom sigurnosnom ishodu [Relativni rizik 0,31, 95% CI(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% CI)
Veliko	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Veliko + klinički relevantno krvarenje koje nije veliko	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 relevantnih krvarenja koja nisu velika, na bilo kojem anatomskom mjestu, bilo je općenito manje u grupi liječenoj apiksabanom, u odnosu na grupu liječenu enoksaparinom/varfarinom. Utvrđeno veliko krvarenje prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (ISTH) javilo se u 6 (0,2%) pacijenata liječenih apiksabanom i u 17 (0,6%) pacijenata liječenih enoksaparinom/varfarinom.

Ispitivanje AMPLIFY-EXT

U ispitivanju AMPLIFY-EXT, randomizirano je ukupno 2.482 pacijenata u grupe koje su liječene apiksabanom u dozi od 2,5 mg dva puta na dan oralno, apiksabanom 5 mg dva puta na dan oralno ili placebo, tokom 12 mjeseci nakon završetka 6-mjesečnog do 12-mjesečnog početnog liječenja antikoagulansom. Od navedenih, 836 pacijenata (33,7%) sudjelovalo je u ispitivanju AMPLIFY prije uključanja u ispitivanje AMPLIFY-EXT.

Prosječna dob bila je 56,7 godina , a 91,7% randomiziranih pacijenata imalo je neizazvane VTE.

U ispitivanju, obje doze apiksabana bile su statistički superiorne u odnosu na placebo u primarnom ishodu od simptomatskog, ponavljajućeg VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili od smrti zbog svih uzroka (vidjeti Tabelu 12).

Tabela 12: Rezultati efikasnosti u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban		Placebo (N=829)	Relativan rizik (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
	n (%)				
Ponavljajuća 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)		
Ponavljajuća 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)
Ponavljajuća 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

* U pacijenata 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.

Efikasnost apiksabana u prevenciji ponavljanja venskog tromboembolijskog događaja, održana je u podgrupama, uključujući dob, spol, BMI i bubrežnu funkciju.

Primarni sigurnosni ishod bilo je veliko krvarenje tokom razdoblja liječenja. U ispitivanju, incidenca velikog krvarenja pri obje doze apiksabana nije se statistički razlikovala od placeba. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenci velikih krvarenja + klinički relevantnih krvarenja koja nisu velika (CRNM), manjih i svih krvarenja, između grupe liječene apiksabanom u dozi od 2,5 mg dva puta na dan i grupe liječene placebom (vidjeti Tabelu 13).

Tabela 13: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban		Placebo (N=826)	Relativan rizik (95% CI)	
	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 (%)			
Veliko	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)

Veliko + klinički relevantno krvarenje koje nije veliko	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 u 1 (0,1%) pacijenta liječenog apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta na dan, u nijednog pacijenta pri dozi od 2,5 mg dva puta na dan, te u 1 (0,1%) pacijenta liječenog placebom.

Pedijatrijska populacija

Nema odobrene indikacije u pedijatrijskih pacijenata (vidjeti dio 4.2.).

Prevenција VTE-a u pedijatrijskih pacijenata akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom (ALL, LL)

U ispitivanju PREVAPIX-ALL, ukupno 512 pacijenata u dobi od ≥ 1 do < 18 godina, s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom, koji su bili podvrgnuti indukcijskoj kemoterapiji, uključujući primanje asparaginaze putem trajnog centralnog venskog katetera, bili su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali standardnu terapiju (bez systemske antikoagulacijske terapije) ili apiksaban u sklopu otvorene primjene tromboprolifakse. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema nivou tjelesne težine i namijenjenom izazivanju izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale 2,5 mg dva puta na dan (vidjeti Tabelu 14). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 2,5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Medijan trajanja izlaganja u grupi koja je primala apiksaban, iznosio je 25 dana.

Tabela 14: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
6 do $< 10,5$ kg	0,5 mg dva puta na dan
10,5 do < 18 kg	1 mg dva puta na dan
18 do < 25 kg	1,5 mg dva puta na dan
25 do < 35 kg	2 mg dva puta na dan
≥ 35 kg	2,5 mg dva puta na dan

Primarna tačka ishoda efikasnosti bila je kompozit od utvrđene nesmrtonosne duboke venske tromboze sa i bez simptoma, plućne embolije, tromboze venskih sinusa mozga i smrti povezane s venskom tromboembolijom. Incidenca primarne tačke ishoda efikasnosti iznosila je 31 (12,1%) u grupi koja je primala apiksaban naspram 45 (17,6%) u grupi koja je primala standardnu terapiju. Smanjenje relativnog rizika nije bilo značajno.

Tačke ishoda sigurnosti utvrđene su prema kriterijima ISTH-a. Primarna tačka ishoda sigurnosti, veliko krvarenje, pojavila se u 0,8% pacijenata u obje liječene grupe. Klinički relevantno krvarenje koje nije veliko pojavilo se u 11 pacijenata (4,3%) u grupi koja je primala apiksaban i u 3 pacijenata (1,2%) u grupi koja je primala standardnu terapiju. Najčešći događaj klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko, koji je

doveo do razlike u liječenju, bila je epistaksa blage do umjerene jačine. Događaji manjeg krvarenja pojavili su se u 37 pacijenata u grupi koja je primala apiksaban (14,5%) i u 20 pacijenata (7,8%) u grupi koja je primala standardnu terapiju.

Prevenција tromboembolije u pedijatrijskih pacijenata urođenom ili stečenom bolesti srca

SAXOPHONE je bilo otvoreno, multicentrično, komparativno ispitivanje, u kojem su pacijenti u dobi od 28 dana do <18 godina s urođenom ili stečenom bolesti srca, a kojima je bila potrebna antikoagulacijska terapija, bili randomizirani u omjeru 2:1. Pacijenti su primali ili apiksaban ili standardnu terapiju za tromboprofilaksu s antagonistom vitamina K ili heparinom niske molekularne težine. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema nivou tjelesne težine, s ciljem postizanja izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dvaput na dan (vidjeti Tabelu 15). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Prosječno trajanje izloženosti u grupi koja je primala apiksaban iznosilo je 331 dan.

Tabela 15: Doziranje apiksabana u ispitivanju SAXOPHONE

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
6 do <9 kg	1 mg dva puta na dan
9 do <12 kg	1,5 mg dva puta na dan
12 do <18 kg	2 mg dva puta na dan
18 do <25 kg	3 mg dva puta na dan
25 do <35 kg	4 mg dva puta na dan
≥35 kg	5 mg dva puta na dan

Primarna točka ishoda sigurnosti, kompozit od utvrđenog velikog krvarenja i klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko, definiranog prema kriterijima ISTH-a, pojavila se u 1 (0,8%) od 126 pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i u 3 (4,8%) od 62 pacijenta u grupi koja je primala standardnu terapiju.

Sekundarne tačke ishoda sigurnosti, od utvrđenog velikog krvarenja, klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko i svih događaja krvarenja, bile su slične incidence u obje liječene grupe. Sekundarna točka ishoda sigurnosti u odnosu na prekid primjene lijeka zbog štetnog događaja, nepodnošljivosti ili krvarenja, prijavljena je u 7 (5,6%) ispitanika u grupi koja je primala apiksaban i u 1 (1,6%) ispitanika u grupi koja je primala standardnu terapiju. U nijednog od pacijenata iz obje liječene grupe nije se pojavio tromboembolijski događaj. U nijednoj od liječenih skupina nije bilo smrtnih slučajeva.

Ovo ispitivanje je bilo prospektivno i osmišljeno za deskriptivnu efikasnost i sigurnost primjene zbog očekivane niske incidence tromboembolije i događaja krvarenja u navedenoj populaciji. Zbog opažene niske incidence tromboembolije u ovom ispitivanju, nije se mogla napraviti konačna procjena odnosa rizik-korist.

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja za liječenje venske tromboembolije apiksabanom u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

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 ili C_{max} apiksabana, pri dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzimati s hranom ili bez nje.

Kod oralnih doza do 10 mg, apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku i porast izloženosti proporcionalan dozi. Pri dozama ≥ 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 $\sim 20\%$ CV, te interindividualne varijabilnosti od $\sim 30\%$ CV.

Nakon oralne primjene 10 mg apiksabana, u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg suspendirane u 30 ml vode, izloženost je bilo usporediva s izloženosti nakon oralne primjene 2 cijele tablete od 5 mg. Nakon oralne 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, pri poređenju s primjenom 2 cijele tablete od 5 mg. Smanjenje u izloženosti ne smatra se klinički relevantnim.

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

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

Distribucija

U ljudi se približno 87% apiksabana veže se za proteine u plazmi. Volumen distribucije (V_{ss}) iznosi približno 21 litar.

Apiksaban ima nekoliko puteva eliminacija. U ljudi, otprilike 25% primijenjene doze pronađeno je 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

Ukupni klirens apiksabana iznosi oko 3,3 l/sat, a poluživot 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-a i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke (engl. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

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

U pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, AUC apiksabana se povećao za 36% kod primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana odmah nakon hemodijalize, pri poređenju s vrijednostima opaženim u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Hemodijaliza započeta dva sata nakon

primjene jednokratne doze apiksabana od 5 mg, smanjila je AUC apiksabana za 14% u pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, što odgovara dijaliznom klirensu apiksabana od 18 ml/min. Stoga, nije vjerovatno da će hemodijaliza biti djelotvorna u slučaju predoziranja apiksabanom.

Oštećenje jetre

U ispitivanju u kojem je uspoređivano 8 ispitanika s blagim oštećenjem jetre, Child-Pugh A zbirom od 5 bodova (n = 6) i 6 bodova (n = 2) i 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre, Child-Pugh B zbirom od 7 bodova (n = 6) i 8 bodova (n = 2), sa 16 zdravih kontrolnih ispitanika, farmakokinetika i farmakodinamika jedne doze apiksabana od 5 mg nisu bile promijenjene u ispitanika s oštećenjem jetre. Promjene anti-faktor Xa aktivnosti i INR-a bile su usporedive u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre i zdravih ispitanika.

Spol

Izloženost apiksabanu bila je otprilike 18% veća u žena nego u 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, u pacijenata 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, u ispitanika tjelesne težine >120 kg primijećeno je smanjenje izloženosti za približno 30%, a u ispitanika tjelesne težine <50 kg povećanje izloženosti za približno 30%.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih tačaka ishoda (anti-faktor Xa aktivnost, INR, PV, aPTV), evaluiran je nakon primjene širokog raspona doza (0,5 mg - 50 mg). Odnos između koncentracija apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti, najbolje je opisan linearnim modelom. PK/PD odnos uočen u pacijenata, bio je konzistentan s onim zabilježenim u 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, kancerogenog potencijala, plodnosti, embriofetalnog razvoja i juvenilne toksičnosti.

Glavni efekti opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su efekti povezani 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, pri poređenju s ljudima, ovaj rezultat treba interpretirati oprezno kod ekstrapolacije na ljude.

U mlijeku ženki štakora, zabilježen je visok omjer raspodjele lijeka između mlijeka i majčine plazme (C_{max} približno 8, AUC približno 30), moguće zbog aktivnog transporta u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Laktoza
- Mikrokristalna celuloza PH 102
- Kroskarmeloza natrij
- Natrij laurilsulfat
- Magnezij stearat
- Film obloga Opadry II Yellow

Sastav film obloge Opadry II Yellow:

- Hipromeloza (E464)
- Laktoza monohidrat
- Titan dioksid (E171)
- Triacetin
- Željezo oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti Nijeprimjenjivo.

6.3. Rok trajanja 24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Termoformirajući blister od PVC/PVdC folije bez boje i aluminijske folije, sa sadržajem 10 film tableta (6 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:
04-07.3-1-17/24 od 25.04.2024. god