

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Apexyr, 2,5 mg; film tablete

INN, apiksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Apexyr, 2,5 mg; film tablete: Jedna film tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Apexyr, 2,5 mg; film tablete: žuta, okrugla, bikonveksna, glatka film tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli pacijenti

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka ili koljena.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) koji imaju jedan ili više faktora rizika kao što su preležani moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA); starosno doba ≥ 75 godina; hipertenzija; dijabetes melitus; simptomatska srčana insuficijencija (NYHA klasa $\geq$ II).

Terapija tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevenција ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE kod odraslih (vidjeti odjeljak 4.4 za hemodinamski nestabilne pacijente sa PE).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција VTE (VTEp): elektivna hirurška zamjena kuka ili koljena kod odraslih pacijenata

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno. Početnu dozu treba uzeti 12 do 24 sati nakon operacije.

Ordinirajući ljekar treba da uzme u obzir potencijalne koristi ranijeg postizanja antikoagulantnog efekta za VTE profilaksu, kao i rizike od postoperativnog krvarenja, prilikom odlučivanja o vremenu primjene lijeka u skladu sa preporučenim vremenskim okvirom.

Pacijenti koji se podvrgavaju hirurškoj zamjeni kuka

Preporučeno trajanje terapije je 32 do 38 dana.

Pacijenti koji se podvrgavaju hirurškoj zamjeni koljena

Preporučeno trajanje terapije je 10 do 14 dana.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF)

Preporučena doza apiksabana je 5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno.

Smanjenje doze

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno kod pacijenata sa NVAF i koji imaju najmanje dvije od sljedećih karakteristika: starosno doba ≥ 80 godina, tjelesna masa ≤ 60 kg ili kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromola/L).

Terapiju bi trebalo dugoročno nastaviti.

Terapija DVT, terapija PE i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTET)

Preporučena doza apiksabana za terapiju akutne DVT i terapiju PE je 10 mg dva puta dnevno oralno tokom prvih 7 dana, a zatim 5 mg dva puta dnevno oralno. Prema dostupnim medicinskim vodičima, kratkotrajna terapija (najmanje 3 mjeseca) se preporučuje za pacijente koji imaju prolazne faktore rizika (npr. Skorašnja operacija, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza apiksabana za prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno. Kada je indicirana prevencija DVT i PE, doza od 2,5 mg dva puta dnevno se uvodi nakon završetka šestomjesečne terapije apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta dnevno, odnosno terapije nekim drugim antikoagulansom, kao što je prikazano u Tabeli 1 (vidjeti takođe odjeljak 5.1).

Tabela 1: Preporuka za doziranje (VTET)

	Režim doziranja	Maksimalna dnevna doza
Terapija DVT ili PE	10 mg dva puta dnevno tokom prvih 7 dana	20 mg
	zatim 5 mg dva puta dnevno	10 mg
Prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i/ili PE nakon završetka šestomjesečne terapije DVT ili PE	2,5 mg dva puta dnevno	5 mg

Trajanje cjelokupne terapije treba posebno prilagoditi svakom pacijentu nakon pažljive procjene koristi od terapije u odnosu na rizik od krvarenja (vidjeti odjeljak 4.4).

Propuštena doza

U slučaju propuštene jutarnje doze, pacijent bi trebalo odmah, čim primjeti da uzme apiksaban, a može uzeti i zajedno sa večernjom dozom. Propuštena večernja doza se može uzeti samo tokom iste večeri, pacijent ne bi trebalo da uzima dvije doze sljedećeg jutra. Pacijent treba da nastavi sa uzimanjem lijeka dva puta dnevno kao i ranije.

Prelazak na drugu terapiju

Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju apiksabanom (i obrnuto) može se sprovesti prilikom uzimanja sljedeće planirane doze (vidjeti odjeljak 4.5). Ovi lijekovi se ne smiju uzimati u isto vrijeme.

Prelazak sa terapije antagonistom vitamina K (VKA) na apiksaban

Kada pacijenti prelaze sa terapije antagonistom vitamina K (VKA) na apiksaban, treba prestati sa uzimanjem varfarina ili druge VKA terapije i početi sa uzimanjem apiksaban kada je internacionalni normalizovani odnos (INR) $< 2,0$.

Prelazak sa apiksabana na terapiju antagonistom vitamina K (VKA)

Kada pacijenti prelaze sa apiksabana na terapiju antagonistom vitamina K, treba nastaviti sa primjenom apiksabana još najmanje dva dana poslije započinjanja VKA terapije. Poslije dva dana istovremene primjene apiksabana sa antagonistom vitamina K, treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze apiksabana, a zatim nastaviti sa istovremenom primjenom apiksabana i antagonista vitamina K dok INR ne dostigne vrijednosti $\geq 2,0$.

Stariji pacijenti

VTEp i VTEt - Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

NVAF - Nije potrebno prilagođavanje doze, osim u slučaju kada su ispunjeni kriterijumi za smanjenje doze (vidjeti *Smanjenje doze* na početku odjeljka 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod odraslih pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, treba primijeniti sljedeće preporuke:

- za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamjene kuka ili koljena (VTEp), za terapiju tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt), nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF sa kreatininom u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromola/L) i starosnom dobi ≥ 80 godina ili tjelesnom masom ≤ 60 kg, prilagođavanje doze je neophodno (vidjeti gore naveden tekst u vezi sa smanjenjem doze). U slučaju odsustva kriterijuma za smanjenje doze (godine, tjelesna masa), nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).

Kod odraslih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 mL/min) date su sljedeće preporuke (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2):

- za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamjene kuka ili koljena (VTEp), za terapiju tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt), apiksaban treba primjenjivati sa oprezom;
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, pacijenti bi trebalo da primaju manju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno.

Ne postoji kliničko iskustvo kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min, kao ni kod pacijenata na dijalizi, pa se iz tog razloga primjena apiksabana kod ovih pacijenata ne preporučuje (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Primjena apiksabana je kontraindikovana kod odraslih pacijenata sa oboljenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i sa klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti odjeljak 4.3).

Ne preporučuje se primjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Apiksaban treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A ili B). Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa povišenim vrijednostima enzima jetre alanin aminotransferaza (ALT)/ aspartat aminotransferaza (AST) > 2 puta od gornje granice normalnih vrijednosti ili sa vrijednostima ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ puta od gornje granice normalnih vrijednosti nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje. Stoga bi apiksaban trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2). Prije uključivanja apiksabana trebalo bi uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre.

Tjelesna masa

VTEp i VTEt - Nije potrebno prilagođavanje doze kod odraslih (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

NVAF - Nije potrebno prilagođavanje doze, osim u slučaju kada su ispunjeni kriterijumi za smanjenje doze (vidjeti podnaslov *Smanjenje doze* na početku odjeljka 4.2).

Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).

Pacijenti koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji (NVAF)

Terapija apiksabanom se može nastaviti kod pacijenata koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 4.5)

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Terapija apiksabanom se može započeti ili nastaviti kod odraslih pacijenata sa NVAF kojima je potrebna kardioverzija.

Pacijentima koji nisu prethodno bili na antikoagulantnoj terapiji, potrebno je isključiti postojanje tromba u lijevoj prijetkomori korišćenjem pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija (TEE) ili kompjutersko tomografsko skeniranje (CT)) pre kardioverzije, u skladu sa važećim medicinskim smjernicama.

Pacijenti koji započinju terapiju sa apiksabanom, moraju primati dozu apiksabana od 5 mg dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije kako bi se osigurala adekvatna antikoagulacija (vidjeti odjeljak 5.1). Režim doziranja potrebno je smanjiti na 2,5 mg apiksabana primjenjenih dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) ako pacijent ispunjava kriterijume za smanjenje doze (vidjeti odjeljke *Smanjenje doze* i *Oštećenje funkcije bubrega* u tekstu iznad).

Ako je kardioverzija potrebna prije nego što se primjeni pet doza apiksabana, potrebno je primijeniti udarnu dozu od 10 mg, a zatim nastaviti sa 5 mg dva puta dnevno. Režim doziranja treba smanjiti na udarnu dozu od 5 mg, a zatim nastaviti sa 2,5 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za smanjenje doze (vidjeti odjeljke *Smanjenje doze* i *Oštećenje funkcije bubrega* u tekstu iznad). Udarnu dozu je potrebno dati pacijentima najmanje dva sata prije kardioverzije (vidjeti odjeljak 5.1).

Prije kardioverzije potrebno je tražiti potvrdu da je pacijent primio apiksaban kao što je propisano. Pri donošenju odluke o započinjanju ili nastavku terapije treba uzeti u obzir preporuke važećih smjernica za primjenu antikoagulantne terapije kod pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) i akutnim koronarnim sindromom (ACS) i/ili perkutanom koronarnom intervencijom (PCI)

Ograničena su saznanja o liječenju sa apiksabanom u preporučenoj dozi za pacijente sa NVAF kada se koristi u kombinovanoj terapiji sa antitrombocitnim lijekovima kod pacijenata sa ACS i /ili koji se podvrgavaju PCI nakon dostizanja hemostaze (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1)

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost apiksabana kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije opisani su u odjeljku 5.1, ali se ne može dati preporuka o doziranju.

Način primjene

Oralna primjena.

Apiksaban bi trebalo progutati sa dovoljnom količinom vode, sa hranom ili bez nje.

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju cijelu tabletu, apiksaban tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u vodi, 5% rastvoru dekstroze u vodi, soku od jabuke ili da se pomiješaju sa pireom od jabuke i odmah oralno primjene (vidjeti odjeljak 5.2). Alternativno, apiksaban tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u 60 mL vode ili 5% rastvoru dekstroze u vodi i odmah da se primjene putem nazogastrične sonde (vidjeti odjeljak 5.2).

Izdrobljene tablete apiksabana su stabilne u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke, kao i u pireu od jabuke do 4 sata.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Aktivno klinički značajno krvarenje.
- Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti odjeljak 5.2).

– Lezija ili stanje koje se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. To može da uključi postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičme, nedavni moždani, spinalni ili oftalmološki hirurški zahvat, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne anomalije.

– Istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulantnim lijekom, npr. nefrakcionisanim heparinom, niskomolekulnim heparinima (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulantima (varfarin, rivaroksaban, dabigatran eteksilat itd.) osim u specifičnom slučaju prelaska sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju (vidjeti odjeljak 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama potrebnim da se održi otvoren centralni venski ili arterijski kateter ili kada se nefrakcionisani heparin daje tokom kateterske ablacije za atrijalnu fibrilaciju (vidjeti odjeljak 4.4 i 4.5).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Rizik od krvarenja

Kao i kod drugih antikoagulantnih lijekova, pacijente koji primaju apiksaban treba pažljivo pratiti da bi se uočili eventualni znaci krvarenja. Preporučuje se da se koristi sa oprezom kod stanja sa povećanim rizikom od krvarenja. Primjenu apiksabana treba prekinuti ako dođe do teškog krvarenja (vidjeti odjeljke 4.8 i 4.9).

Iako nije potrebno rutinsko praćenje izloženosti apiksabanu, kalibrisana kvantitativna analiza anti-faktora Xa može biti od koristi u izuzetnim situacijama kada podatak o izloženosti lijeku može pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. predoziranje i hitne operacije (vidjeti odjeljak 5.1).

Za odrasle je dostupan specifičan reverzibilni agens (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamski efekat apiksabana. Međutim njegova bezbjednost i efikasnost nisu utvrđeni kod pedijatrijskih pacijenata (vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za Andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC), ili rekombinantnog faktora VIIa. Međutim nema kliničkog iskustva sa primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata koji su primali apiksaban.

Interakcije sa drugim lijekovima koji utiču na hemostazu

Zbog povećanog rizika od krvarenja, istovremena terapija sa drugim antikoagulantima je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3).

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

Neophodan je oprez ukoliko 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 (engl. *acetylsalicylic acid* - ASA).

Poslije operacije ne preporučuje se istovremena primjena drugih inhibitora agregacije trombocita sa apiksabanom (vidjeti odjeljak 4.5).

Kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom i stanjima u kojima se primjenjuje monoterapija ili dvostruka antitrombocitna terapija, neophodna je pažljiva procjena odnosa potencijalnih koristi i rizika prije kombinovanja ove terapije sa apiksabanom.

U kliničkom ispitivanju odraslih pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, istovremena upotreba ASA je povećala rizik od velikog krvarenja kod primjene apiksabana sa 1,8% godišnje na 3,4% godišnje i povećala je rizik od krvarenja kod primjene varfarina sa 2,7% godišnje na 4,6% godišnje. U ovom kliničkom ispitivanju, postojala je ograničena (2,1%) upotreba istovremene dvostruke antitrombocitne terapije (vidjeti odjeljak 5.1).

Kliničko ispitivanje obuhvatilo je pacijente sa atrijalnom fibrilacijom koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji sa predviđenim liječenjem inhibitorom receptora P2Y12, sa ili bez ASK-a, i peroralnim antikoagulantom (apiksabanom ili antagonistom

vitamina K) tokom šest 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 sa 16,4 % godišnje na 33,1 % godišnje (vidjeti odjeljak 5.1).

U kliničkom ispitivanju visokorizičnih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma bez atrijske fibrilacije, koji karakteriše prisustvo višestrukih kardioloških i nekardioloških komorbiditeta, a koji su primili ASA ili kombinaciju ASA i klopogrela, zabilježeno je značajno povećanje rizika od velikog krvarenja za apiksaban (5,13% godišnje) u poređenju sa placebo (2,04% godišnje) prema kriterijumima Međunarodnog udruženja za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* - ISTH).

Upotreba trombolitika u terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara

Postoji veoma ograničeno iskustvo sa upotrebom trombolitika u terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara kod pacijenata koji su primili apiksaban (vidjeti odjeljak 4.5).

Pacijenti sa vještačkim srčanim zaliscima

Bezbednost i efikasnost apiksabana nije ispitana kod pacijenata sa vještačkim srčanim zaliscima, sa atrijskom fibrilacijom ili bez nje. Zbog toga se upotreba apiksabana ne preporučuje u ovim slučajevima.

Primjena apiksabana nije ispitana kod pedijatrijskih pacijenata sa vještačkim srčanim zaliscima, zbog toga se primjena apiksabana u ovim slučajevima ne preporučuje.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. direct acting oral anticoagulants, DOACs) uključujući apiksaban, ne preporučuju se kod pacijenata sa istorijom tromboze kojima je dijagnostikovao antifosfolipidni sindrom. Posebno kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (antitijela lupusa, kardioplipinska antitijela i antibeta 2-glikoprotein antitijela), terapija sa DOAC može se povezati sa povećanjem učestalosti ponovnog trombotičkog događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Hirurške i invazivne procedure

Primjenu apiksabana treba prekinuti najmanje 48 sati prije elektivnih hirurških ili invazivnih procedura sa umjerenim ili visokim rizikom od krvarenja, što podrazumijeva intervencije za koje se ne može isključiti vjerovatnoća od klinički značajnog krvarenja ili za koje bi rizik od krvarenja bio neprihvatljiv.

Primjenu apiksabana treba prekinuti najmanje 24 sata prije elektivnih hirurških ili invazivnih procedura sa malim rizikom od krvarenja, što podrazumijeva intervencije za koje se očekuje minimalna pojava krvarenja, ili kod kojih mjesto pojave krvarenja nije kritično, ili kod kojih se krvarenje može lako kontrolisati.

Ako se hirurške ili invazivne procedure ne mogu odložiti, treba ih sprovesti uz odgovarajući oprez, uzimajući u obzir povećani rizik od krvarenja. Ovaj rizik od krvarenja bi trebalo procijeniti u odnosu na hitnost intervencije.

Nakon invazivne procedure ili hirurških zahvata, apiksaban treba ponovo uključiti u terapiju u najkraćem mogućem roku, pod uslovom da klinička situacija to dozvoljava i da je postignuta odgovarajuća hemostaza (za kardioverziju vidjeti odjeljak 4.2).

Kod pacijenata koji će se podvrgnuti kateterskoj ablaciji zbog atrijske fibrilacije, terapiju apiksabanom nije potrebno prekidati (vidjeti odjeljke 4.2, 4.3 i 4.5)

Privremeni prestanak primjene

Prestanak primjene antikoagulanasa, uključujući apiksaban, kod aktivnog krvarenja, elektivne operacije ili invazivnih procedura, dovodi pacijente do povećanog rizika od tromboze. Prekide antikoagulantne terapije treba izbjegavati, ali ako je privremena obustava primjene lijeka apiksaban neophodna iz bilo kog razloga, trebalo bi ga u najkraćem mogućem roku ponovo uključiti u terapiju.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kod pacijenata koji su podvrgnuti neuroaksijalnoj anesteziji (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalnoj/epiduralnoj punkciji, a primaju antitrombocitnu terapiju u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija, postoji rizik od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do produžene ili trajne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati ukoliko se postoperativno primjenjuju stalni epiduralni kateteri ili istovremeno primjenjuju lijekovi koji utiču na hemostazu. Stalni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti najmanje 5 sati prije primjene prve doze apiksabana. Rizik se također može povećati zbog traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije. Kod pacijenata treba često kontrolisati pojavu znakova i simptoma neuroloških oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, poremećaj funkcije crijeva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primjeti neurološki ispad, neophodna je hitna dijagnostika i terapija. Prije neuroaksijalne intervencije lekar treba da razmotri odnos moguće koristi i rizika kod pacijenata koji su već na terapiji antikoagulanima u cilju tromboprotekcije ili kod kojih se planira uvođenje ove terapije.

Ne postoji kliničko iskustvo sa upotrebom apiksabana kod stalnih intratekalnih ili epiduralnih katetera. U slučaju da postoji takva potreba i na osnovu opštih farmakokinetičkih karakteristika apiksabana, trebalo bi da prođe vremenski interval od 20-30 sati (odnosno dva poluvremena eliminacije) između posljednje doze apiksabana i izvlačenja katetera, a bar jednu dozu treba izostaviti prije izvlačenja katetera. Sljedeća doza apiksabana može se dati najmanje 5 sati poslije uklanjanja katetera. Kao kod svih novih antikoagulantnih lijekova, iskustvo sa neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga se savjetuje izuzetan oprez pri upotrebi apiksabana u prisustvu neuroaksijalne blokade.

Nema dostupnih podataka o vremenskim intervalima postavljanja ili uklanjanja neuroaksijalnog katetera kod pedijatrijskih pacijenata koji su na terapiji apiksabanom. U ovim slučajevima je potrebno prekinuti primjenu apiksabana i razmisliti o kratkotrajnoj parenteralnoj primjeni antikoagulanisa.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća

Apiksaban se ne preporučuje kao alternativa primjeni nefrakcionisanih heparina kod pacijenata sa embolijom pluća koji su hemodinamski nestabilni ili kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća, jer bezbjednost i efikasnost apiksabana u ovim kliničkim okolnostima nije utvrđena.

Pacijenti sa aktivnim karcinomom

Pacijenti sa aktivnim kancerom mogu biti izloženi visokom riziku od venskog tromboembolizma i krvarenja.

Kada se razmatra primjena apiksabana u terapiji DVT ili PE kod pacijenata sa kancerom, treba pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika (vidjeti odjeljak 4.3).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Ograničeno kliničko iskustvo ukazuje da su koncentracije apiksabana u plazmi povećane kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 mL/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.

Za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamjene kuka ili koljena (VTEp), za terapiju DVT, terapiju PE, kao i prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTET), apiksaban treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 mL/min) (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAf, pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 mL/min) i pacijenti sa kreatininom u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromola/L) i starosnim dobom ≥ 80 godina ili tjelesnom masom ≤ 60 kg, treba da primaju manju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno (vidjeti odjeljak 4.2).

Ne postoji kliničko iskustvo kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min, kao ni kod pacijenata na dijalizi, pa se iz tog razloga primjena apiksabana kod ovih pacijenata ne preporučuje (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Stariji pacijenti

Rizik od krvarenja može se povećati sa godinama pacijenata (vidjeti odjeljak 5.2).

Takođe, istovremenu primjenu apiksabana sa ASA kod starijih pacijenata treba sprovoditi sa oprezom zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja.

Tjelesna masa

Kod odraslih pacijenata mala tjelesna masa (< 60 kg) može povećati rizik od krvarenja (vidjeti odjeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Primjena apiksabana je kontraindikovana kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i sa klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti odjeljak 4.3).

Ne preporučuje se primjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 5.2).

Apiksaban treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A ili B) (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti sa povišenim vrijednostima enzima jetre (ALT/AST > 2 puta od gornje granice normalnih vrijednosti) ili sa vrijednostima ukupnog bilirubina $\geq$ 1,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje. Stoga bi apiksaban trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije (vidjeti odjeljak 5.2). Prije uključivanja apiksabana trebalo bi uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre.

Primjena apiksabana nije ispitana kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

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

Ne preporučuje se upotreba apiksabana kod pacijenata koji su istovremeno na sistemske terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir). Ovi lijekovi mogu dvostruko da povećaju izloženost apiksabanu (vidjeti odjeljak 4.5) ili više u prisustvu dodatnih faktora koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje funkcije bubrega).

Interakcija sa induktorima CYP3A4 i P-gp

Istovremena primjena apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion) može dovesti do ~50% smanjenja izloženosti apiksabanu. U kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, uočena je smanjena efikasnost i povećan rizik od krvarenja kod istovremene primjene apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp u poređenju sa primjenom samo apiksabana.

Kod pacijenata koji su na istovremenoj sistemske terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp date su sljedeće preporuke (vidjeti odjeljak 4.5):

- za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamjena kuka ili koljena, za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVA, za prevenciju rekurencije DVT i PE, apiksaban treba primjenjivati sa oprezom;
- za terapiju DVT i terapiju PE, apiksaban ne treba primjenjivati jer može biti narušena efikasnost.

Nema dostupnih kliničkih podataka kod pedijatrijskih pacijenata koji primaju istovremenu sistemske terapiju sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (vidjeti odjeljak 4.5).

Hirurška intervencija nakon preloma kuka

Klinička ispitivanja apiksabana u cilju utvrđivanja efikasnosti i bezbjednosti kod pacijenata koji su podvrgnuti hirurškoj intervenciji nakon preloma kuka nisu sprovedena. Stoga se ne preporučuje njegova primjena kod ovih pacijenata.

Laboratorijski parametri

Testovi koagulacije (npr. protrombinsko vreme (PT), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT)) su očekivano izmijenjeni prilikom primjene apiksabana imajući u vidu njegov mehanizam dejstva.

Promjene uočene u testovima koagulacije pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podliježu većem stepenu promjenljivosti (vidjeti odjeljak 5.1).

Pomoćne supstance

Lijek Apiksaban sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju da koriste ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp

Istovremena primjena apiksabana sa ketokonazolom (400 mg jednom dnevno), snažnim inhibitorom CYP3A4 i Pgp, dovela je do dvostrukog povećanja prosječne vrijednosti PIK apiksabana i 1,6 puta povećanja prosječne C_{max} apiksabana.

Ne preporučuje se primjena apiksabana kod pacijenata koji su istovremeno na sistemske terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir) (vidjeti odjeljak 4.4).

Očekuje se da primjena lijekova koji se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp (npr. amiodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, hinidin, verapamil) u manjoj mjeri dovede do povećanja koncentracije apiksabana u plazmi. Nije potrebno prilagođavanje doze apiksabana kada se istovremeno primjenjuje sa lijekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp. Na primjer, diltiazem (360 mg jednom dnevno), koji se smatra umjerenim CYP3A4 i slabim P-gp inhibitorom, doveo je do povećanja od 1,4 puta prosječne vrijednosti PIK apiksabana i povećanja od 1,3 puta C_{max} apiksabana. Naproksen (500 mg pojedinačna doza), koji je inhibitor P-gp ali ne i inhibitor CYP3A4, doveo je do povećanja od 1,5 puta prosječne vrijednosti PIK apiksabana i povećanja od 1,6 puta C_{max} apiksabana. Klaritromicin (500 mg dva puta dnevno) koji je inhibitor P-gp i snažan inhibitor CYP3A4, doveo je do povećanja od 1,6 puta prosječne vrijednosti PIK apiksabana i povećanja od 1,3 puta C_{max} apiksabana.

Induktori CYP3A4 i P-gp

Istovremena primjena apiksabana sa rifampicinom, snažnim induktorom CYP3A4 i P-gp, dovela je do približno 54% smanjenja prosječne vrijednosti PIK apiksabana i 42% smanjenja C_{max} apiksabana. Istovremena primjena apiksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantaron) može takođe dovesti do smanjenja koncentracije apiksabana u plazmi. Nije potrebno prilagođavanje doze apiksabana pri istovremenoj terapiji sa ovim lijekovima, međutim kod pacijenata koji su istovremeno na sistemske terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp apiksaban treba primjenjivati sa oprezom za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamjene kuka ili koljena, za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, kao i za prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE.

Ne preporučuje se primjena apiksabana za terapiju DVT i terapiju PE kod pacijenata koji su istovremeno na sistemske terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp jer može biti narušena efikasnost ovog lijeka (vidjeti odjeljak 4.4).

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI/SNRI i NSAIL

Zbog povećanog rizika od krvarenja, istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulantom je kontraindikovana, osim u posebnim slučajevima zamjene antikoagulantne terapije kada je UFH dat u dozi koja je neophodna da održava otvoren centralni venski ili arterijski kateter ili kad UFH je dat tokom kateterske ablacije za atrijalnu fibrilaciju (vidjeti odjeljak 4.3).

Poslije kombinovane primjene enoksaparina (40 mg pojedinačna doza) sa apiksabanom (5 mg pojedinačna doza) zapaženo je aditivno dejstvo na anti-faktor Xa aktivnost.

Nisu zapažene farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije kada je apiksaban istovremeno primjenjen sa 325 mg ASA jednom dnevno.

Apiksaban istovremeno primjenjen sa klopidogetrom (75 mg jednom dnevno) ili sa kombinacijom 75 mg klopidogetra i 162 mg ASA jednom dnevno ili sa prasugetrom (60 mg, a zatim 10 mg jednom dnevno) u kliničkim ispitivanjima faze I nije doveo do relevantnog produženja vremena krvarenja ili do

dalje inhibicije agregacije trombocita, u poređenju sa primjenom antitrombocitnih lijekova bez apiksabana. Povećanja u testovima koagulacije (PT, INR i aPTT) bila su u skladu sa efektima apiksabana kada je primijenjen sam.

Naproksen (500 mg), inhibitor P-gp, doveo je do povećanja od 1,5 puta prosječne vrijednosti PIK apiksabana i povećanja od 1,6 puta C_{max} apiksabana. Odgovarajuća povećanja u testovima koagulacije primjećena su za apiksaban. Nisu uočene promjene u dejstvu naproksena na agregaciju trombocita posredovanu arahidonskom kiselinom i nije primjećeno klinički značajno produženje vremena krvarenja poslije istovremene primjene apiksabana i naproksena.

Uprkos ovim nalazima, moguće je da se kod nekih pojedinaca javi izraženiji farmakodinamski odgovor prilikom istovremene primjene antitrombocitnih lijekova sa apiksabanom. Istovremenu primjenu lijeka apiksaban sa SSRI/SNRI, NSAIL, ASK i/ili inhibitorima receptora P2Y₁₂ (treba sprovoditi sa oprezom zbog povećanog rizika od krvarenja (vidjeti odjeljak 4.4).

Nema dovoljno informacija o istovremenoj primjeni, inhibitori agregacije trombocita kao što su: antagonisti GPIIb/IIIa receptora, dipiridamol, dekstran i sulfpirazon) ili sa drugim trombolitičkim lijekovima. S obzirom da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se njihova istovremena primjena sa apiksabanom (vidjeti odjeljak 4.4)..

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja kod 12 pedijatrijskih pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji apiksabanom i ASK u dozi ≤ 165 mg na dan u studiji CV185325.

Ostali istovremeno primijenjeni lijekovi

Nisu primjećene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije pri istovremenoj primjeni apiksabana sa atenololom i famotidinom. Istovremena primjena 10 mg apiksabana sa 100 mg atenolola nije imala klinički relevantno dejstvo na farmakokinetiku apiksabana. Nakon primjene ova dva lijeka zajedno, prosječna vrijednost PIK apiksabana bila je 15% niža, odnosno vrijednost C_{max} apiksabana bila je 18% niža nego kada se ovi lijekovi primjenjuju pojedinačno. Primjena 10 mg apiksabana sa 40 mg famotidina nije imala dejstvo na PIK ili C_{max} apiksabana.

Dejstvo apiksabana na druge lijekove

U *in vitro* ispitivanjima sa apiksabanom nije utvrđeno inhibitorno dejstvo na aktivnosti CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4 ($IC_{50} > 45$ mikromola) i pokazano je slabo inhibitorno dejstvo na aktivnosti CYP2C19 ($IC_{50} > 20$ mikromola) pri koncentracijama koje su značajno veće nego najveće koncentracije u plazmi zabilježene kod pacijenata. Apiksaban nije indukovao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentraciji do 20 mikromola. Stoga se ne očekuje da će apiksaban izmijeniti metabolički klirens istovremeno primijenjenih lijekova koji se metabolišu ovim enzimima. Apiksaban nije značajan inhibitor P-gp.

U ispitivanjima sprovedenim kod zdravih ispitanika, kao što je opisano u daljem tekstu, apiksaban nije značajno izmenio farmakokinetiku digoksina, naproksena ili atenolola.

Digoksin

Istovremena primjena apiksabana (20 mg jednom dnevno) i digoksina (0,25 mg jednom dnevno), supstrata P-gp, nije imala uticaj na PIK ili C_{max} digoksina. Stoga se smatra da apiksaban ne inhibira transport supstrata posredovan P-glikoproteinom.

Naproksen

Istovremena primjena pojedinačne doze apiksabana (10 mg) i naproksena (500 mg), često korišćenog NSAIL, nije imala uticaj na PIK ili C_{max} naproksena.

Atenolol

Istovremena primjena pojedinačne doze apiksabana (10 mg) i atenolola (100 mg), često korišćenog betablokatora, nije izmijenila farmakokinetiku atenolola.

Aktivni uglj

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

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni apiksabana kod trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazale direktna ili indirektna štetna dejstva (vidjeti odjeljak 5.3). Primjena apiksabana se ne preporučuje tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se apiksaban ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Dostupni podaci kod životinja pokazuju da se apiksaban izlučuje u mlijeko (vidjeti odjeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad i odojčad.

Treba donijeti odluku da li da se prekine sa dojenjem ili da se prekine/obustavi terapija apiksabanom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za majku.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama koje su primale apiksaban su pokazala da ovaj lijek ne utiče na plodnost (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Apiksaban nema ili ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Nuspojave

Sažetak bezbjednosnog profila

Bezbjednost apiksabana je ispitana u sedam kliničkih ispitivanja faze III sa ukupno više od 21000 pacijenata:

preko 5000 pacijenata u VTEp ispitivanjima, preko 11000 pacijenata u NVAf ispitivanjima i preko 4000 pacijenata u VTET ispitivanjima (terapija VTE), za prosječno ukupno vrijeme izloženosti od 20 dana u VTEp ispitivanjima, 1,7 godina u NVAf ispitivanjima i 221 dan u VTET ispitivanjima (vidjeti odjeljak 5.1).

Česte neželjene reakcije bile su hemoragija, kontuzija, epistaksa i hematoma (vidjeti Tabelu 3 za profil neželjenih reakcija i učestalost prema indikaciji).

U svim VTEp ispitivanjima, neželjene reakcije su se javile kod 11% pacijenata liječenih apiksabanom 2,5 mg dva puta dnevno. Ukupna incidencija neželjenih reakcija povezanih sa krvarenjem kod apiksabana bila je 10% u apiksaban u odnosu na enoksaparin ispitivanje.

U NVAf ispitivanjima, ukupna učestalost neželjenih reakcija povezanih sa krvarenjem kod apiksabana bila je 24,3% u studiji apiksabana naspram varfarina i 9,6% u studiji apiksabana naspram acetilsalicilne kiseline. U studiji apiksabana naspram varfarina, učestalost velikog gastrointestinalnog krvarenja prema kriterijumima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH*) (uključujući gornji gastrointestinalni trakt, donji gastrointestinalni trakt i rektalno krvarenje) za apiksaban bila je 0,76% godišnje. Učestalost velikog intraokularnog krvarenja za apiksaban po ISTH bila je 0,18% godišnje.

U VTET ispitivanju, ukupna incidencija neželjenih reakcija povezanih sa krvarenjem kod apiksabana bila je 15,6% u apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin ispitivanje i 13,3% u apiksaban u odnosu na placebo ispitivanje (vidjeti odjeljak 5.1).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 3 prikazane su neželjene reakcije kod odraslih osoba za VTEp i NVAf ili VTET i kod pedijatrijskih pacijenata starosti od 28 dana do < 18 godina za VTET i prevencije rekurentnog VTE-a, prema klasama sistemima organa i učestalosti upotrebom sljedećih kategorija: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma rijetke ($< 1/10000$); nepoznate (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Podaci o učestalosti neželjenih reakcija zabilježeni u Tabeli 3 za pedijatrijske pacijente dobijeni su iz

ispitivanja CV185325 u kojem su navedeni pacijenti primali apiksaban za liječenje VTE i prevenciju rekurentnog VTE.

Tabela 3 Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Prevencija VTE kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka ili koljena (VTEp)	Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa NVAF koji imaju jedan ili više faktora rizika (NVAF)	Terapija DVT i PE, kao i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt) kod odraslih pacijenata
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			
Anemija	Česta	Česta	Česta
Trombocitopenija	Povremena	Povremena	Česta
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			
Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksa	Rijetko	Povremena	Povremena
Pruritus	Povremena	Povremena	Povremena*
Angioedem	Nepoznata	Nepoznata	Nepoznata
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			
Moždano krvarenje†	Nepoznata	Povremena	Rijetka
<i>Poremećaji oka</i>			
Krvarenje u oku (uključujući konjunktivalno krvarenje)	Rijetko	Česta	Povremena
<i>Vaskularni poremećaji</i>			
Krvarenje, hematom	Česta	Česta	Česta
Hipotenzija (uključujući hipotenziju povezanu sa procedurom)	Povremena	Česta	Povremena
Intraabdominalno krvarenje	Nepoznata	Povremena	Nepoznata
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			

Epistaksa	Povremena	Česta	Česta
Hemoptiza	Rijetka	Povremena	Povremena
Krvarenje iz respiratornog trakta	Nepoznata	Rijetka	Rijetka
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			
Mučnina	Česta	Česta	Česta
Gastrointestinalno krvarenje	Povremena	Česta	Česta
Hemoroidalno krvarenje	Nepoznata	Povremena	Povremena
Krvarenje u ustima	Nepoznata	Povremena	Česta
Hematohezija	Povremena	Povremena	Povremena
Rektalno krvarenje, gingivalno krvarenje	Rijetka	Česta	Česta
Retroperitonealno krvarenje	Nepoznata	Rijetka	Nepoznata
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			
Izmjenjene vrijednosti funkcionalnih testova jetre, povećanje vrijednosti aspartat aminotransferaze, povećanje vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povećanje vrijednosti bilirubina u krvi	Povremena	Povremena	Povremena
Povećanje vrijednosti gama-glutamilttransferaze	Povremena	Česta	Česta
Povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze	Povremena	Povremena	Česta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Kožni osip	Nepoznata	Povremena	Česta
Alopecija	Rijetka	Povremena	Povremena
Multiformni eritem	Nepoznata	Veoma rijetka	Nepoznata
Kožni vaskulitis	Nepoznata	Nepoznata	Nepoznata
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			
Mišićno krvarenje	Rijetka	Rijetka	Povremena
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			

Hematurija	Povremena	Česta	Česta
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			
Neuobičajeno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	Povremena	Povremena	Česta
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			
Krvarenje na mjestu primjene	Nepoznata	Povremena	Povremena
<i>Ispitivanja</i>			
Pozitivni test na okultno krvarenje	Nepoznata	Povremena	Povremena
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>			
Kontuzija	Česta	Česta	Česta
Postproceduralno krvarenje (uključujući postproceduralni hematoma, krvarenje rane, hematoma na mjestu punkcije krvnog suda i krvarenje na mjestu katetera), sekrecija iz rane, krvarenje reza (uključujući hematoma na mjestu reza), operativno krvarenje	Povremena	Povremena	Povremena
Traumatsko krvarenje	Nepoznata	Povremena	Povremena

* Nisu se javili slučajevi generaliziranog pruritusa u CV185057 (dugoročna prevencija VTE-a)

† Termin „Moždano krvarenje” obuhvata sva intrakranijalna i intraspinalna krvarenja (npr. hemoragijski moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelumu, intraventrikularna ili subduralna krvarenja).

‡ Uključuje anafilaktičnu reakciju, preosjetljivost na lijek i hipersenzitivnost.

§ Uključuje teško menstrualno krvarenje, intermenstrualno krvarenje i vaginalno krvarenje.

Primjena apiksabana može biti povezana sa povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa što može dovesti do posthemoragične anemije. Znači, simptomi i težina će varirati u skladu sa mjestom i stepenom, odnosno obimom krvarenja (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom 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 bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka koji se može 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 putem elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Predoziranje apiksabanom može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, potrebno je prekinuti terapiju i ispitati uzrok krvarenja. Takođe treba razmotriti započinjanje odgovarajuće terapije, kao što je hirurško uspostavljanje hemostaze ili transfuzija svježe zamrznute plazme ili upotreba lijeka za reverziju anti-faktor Xa aktivnosti (vidjeti odjeljak 4.4).

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, oralno primjenjen apiksaban kod zdravih odraslih ispitanika u dozama do 50 mg dnevno u periodu od 3 do 7 dana (25 mg dva puta dnevno 7 dana ili 50 mg jednom dnevno 3 dana) nije doveo do klinički relevantnih neželjenih dejstava.

Kod zdravih odraslih ispitanika, nakon unosa doze od 20 mg apiksabana, primjena aktivnog uglja poslije 2 sata smanjila je prosječnu PIK vrijednost apiksabana za 50%, a poslije 6 sati za 27%, i nije imala uticaj na C_{max} apiksabana. Prosječno poluvrijeme eliminacije apiksabana se smanjilo sa 13,4 sati kada je lijek primjenjen sam na 5,3 kod primjene aktivnog uglja 2 sata poslije apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog uglja 6 sati poslije apiksabana. Prema tome, primjena aktivnog uglja može biti od koristi u terapiji predoziranja apiksabanom ili prilikom njegovog nenamjernog unosa.

Hemodijaliza je smanjila PIK vrijednost apiksabana za 14 % kod ispitanika sa završnim fazi bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) kod oralne primjene jedne doze od 5 mg apiksabana.

Na osnovu toga, nije vjerovatno da će hemodijaliza biti efikasna u slučaju predoziranja apiksabanom.

U situaciji kada je potrebno poništiti antikoagulantno dejstvo lijeka zbog životno ugrožavajućeg ili nekontrolisanog krvarenja, za odrasle pacijente, dostupan je lijek za reverziju anti-faktor Xa aktivnosti (andeksanet alfa) (vidjeti odjeljak 4.4). Trebalo bi razmotriti primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa.

Poništenje farmakodinamskog dejstva apiksabana, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je očigledno na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka primjene 30-minutne infuzije 4-faktorskog protrombinskog kompleksa kod zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva sa primjenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja kod osoba koje su primile apiksaban. Još uvijek nema iskustva sa upotrebom rekombinantnog faktora VIIa kod osoba koje primaju apiksaban. U zavisnosti od toka krvarenja, treba razmotriti ponovnu primjenu rekombinantnog faktora VIIa uz odgovarajuću titraciju doze.

U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju velikih krvarenja trebalo bi uzeti u obzir konsultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva, direktni inhibitori faktora Xa

Anatomsko-terapijska klasifikacija („ATC“): B01AF02

Mehanizam dejstva

Apiksaban je potentni, oralni, reverzibilni, direktni i visoko selektivni inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa.

Ne zahtjeva antitrombin III za antitrombocitnu aktivnost. Apiksaban inhibira slobodnu frakciju faktora Xa, kao i frakciju koja je vezana u krvnom ugrušku, a takođe inhibira aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema direktni uticaj na agregaciju trombocita, ali indirektno inhibira agregaciju trombocita indukovanu trombinom. Inhibicijom faktora Xa, apiksaban sprječava stvaranje trombina i razvoj

tromba. Pretklinička ispitivanja apiksabana kod životinjskih modela su pokazale antitrombocitnu efikasnost u sprječavanju arterijske i venske tromboze pri dozama koje održavaju hemostazu.

Farmakodinamski efekti

Farmakodinamski efekti apiksabana odražavaju njegov mehanizam dejstva (inhibicija faktora Xa). Kao rezultat inhibicije faktora Xa, apiksaban produžava parametre testova koagulacije kao što su protrombinsko vrijeme (PT), internacionalni normalizovani odnos (INR) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT). Kod odraslih promjene uočene u ovim parametrima testova koagulacije pri očekivanim terapijskim dozama su male i podliježu većem stepenu promjenljivosti. Ne preporučuje se da se njima procjenjuju farmakodinamska dejstva apiksabana. U testu stvaranja trombina, apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u humanoј plazmi.

Anti-faktor Xa aktivnost apiksabana pokazana je kroz smanjenje enzimске aktivnosti faktora Xa u više komercijalnih anti-faktor Xa kitova, međutim rezultati se razlikuju u zavisnosti od kita. Podaci iz kliničkih ispitivanja su dostupni samo za Rotachrom® Heparin hromogeni test. Anti-faktor Xa aktivnost je skoro linearna u odnosu na koncentraciju apiksabana u plazmi i dostiže maksimalne vrijednosti u trenutku postizanja maksimalnih koncentracija apiksabana u plazmi. Odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i antifaktor Xa aktivnosti je skoro linearan u širokom opsegu doze apiksabana.

Rezultati pedijatrijskih ispitivanja apiksabana ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti konzistentna sa prethodno dokumentovanim odnosom kod odraslih osoba. Ovo podržava dokumentovan mehanizam djelovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa-a.

U Tabeli 3 u daljem tekstu prikazana je predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrijednosti antifaktor Xa aktivnosti za svaku indikaciju kod odraslih osoba. Kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji su primali apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 1,7 puta. Kod pacijenata koji su primali apiksaban za terapiju DVT i PE i za prevenciju rekurencije DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 2,2 puta.

Tabela 3: Predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrijednosti anti-faktor Xa aktivnosti

	Apiksaban C _{max} (nanogram/mL)	Apiksaban C _{min} (nanogram/mL)	Maksimalna anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (i.j./mL)	Minimalna anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (i.j./mL)
medijana [5, 95. percentil]				
<i>Prevencija VTE: elektivna hirurška zamjena kuka ili koljena</i>				
2,5 mg dva puta dnevno	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVA</i>				
2,5 mg dva puta dnevno*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dva puta dnevno	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Terapija DVT, terapija PE, prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt)</i>				

2,5 mg dva puta dnevno	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dva puta dnevno	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dva puta dnevno	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populacija sa prilagođenom dozom na osnovu 2 od 3 kriterijuma za smanjenje doze u ARISTOTLE ispitivanju

Iako nije potrebno rutinsko praćenje izloženosti apiksabanu, kalibrisana kvantitativna analiza anti-faktora Xa može biti od koristi u izuzetnim situacijama kada podatak o izloženosti lijeku može pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. predoziranje i hitne operacije.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Prevenција VTE (VTEp): elektivna hirurška zamjena kuka ili koljena

Klinički program ispitivanja apiksabana je dizajniran da pokaže efikasnost i bezbjednost apiksabana u prevenciji VTE u širokom opsegu kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka ili koljena. Ukupno 8464 pacijenta je randomizovano u dva pivotalna, duplo-slijepa, multinacionalna ispitivanja koja su poredila 2,5 mg apiksabana primjenjenog oralno dva puta dnevno (4236 pacijenata) ili 40 mg enoksaparina jednom dnevno (4228 pacijenata).

Ukupno je bilo uključeno 1262 pacijenta (618 u apiksaban grupi) starosnog doba 75 godina i više, 1004 pacijenta (499 u apiksaban grupi) sa niskom tjelesnom masom (≤ 60 kg), 1495 pacijenata (743 u apiksaban grupi) sa BMI ≥ 33 kg/m² i 415 pacijenata (203 u apiksaban grupi) sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

ADVANCE-3 ispitivanje uključilo je 5407 pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka, a ADVANCE-2 ispitivanje uključilo je 3057 pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj zamjeni koljena. Ispitanici su primili 2,5 mg apiksabana oralno dva puta dnevno ili 40 mg enoksaparina supkutano jednom dnevno. Prva doza apiksabana data je 12 do 24 sati postoperativno, dok je enoksaparin uključen 9 do 15 sati prije operacije. I apiksaban i enoksaparin su davani 32-38 dana u ADVANCE-3 ispitivanju i 10-14 dana u ADVANCE-2 ispitivanju.

Na osnovu anamneze pacijenata u ispitivanoj populaciji u ADVANCE-3 i ADVANCE-2 ispitivanjima (8464 pacijenta), 46% je imalo hipertenziju, 10% hiperlipidemiju, 9% je imalo dijabetes i 8% je imalo bolest koronarnih arterija.

Apiksaban je pokazao statistički superiornije smanjenje primarnog parametra praćenja ishoda, koji se sastojao od svih VTE/ smrti usljed svih uzroka, kao i glavnog VTE parametra praćenja ishoda, koji se sastojao od proksimalne DVT, ne-fatalne plućne embolije (PE) i smrtnog ishoda povezanog sa VTE, u poređenju sa enoksaparinom kod elektivne hirurške zamjene kuka i koljena (vidjeti Tabelu 4).

Tabela 4: Rezultati efikasnosti pivotalnog ispitivanja faze III

Ispitivanje	ADVANCE-3 (kuk)			ADVANCE-2 (koljeno)		
	Apiksaban	Enoksapin	p- vrijednost	Apiksaban	Enoksapin	p- vrijednost
Ispitivani lijek						
Doza	2,5 mg	40 mg		2,5 mg	40 mg	
Trajanje terapije	oralno dva puta dnevno	supkutano jednom dnevno		oralno dva puta dnevno	supkutano jednom dnevno	

	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d	
Ukupni VTE/smrt usljed svih uzroka						
Broj događaja/ispitanika	27/1949	74/1917	< 0,0001	147/976	243/997	
Stopa događaja	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	< 0,0001
Relativni rizik	0,36			0,62		
95% CI	(0,22; 0,54)			(0,51; 0,74)		
Veliki VTE						
Broj događaja/ispitanika	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Stopa događaja	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Relativni rizik	0,40			0,50		
95% CI	(0,15; 0,80)			(0,26; 0,97)		

Bezbjednosni ishodi praćeni kao veliko krvarenje, koje se sastojalo od velikog krvarenja kao i klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko (engl. clinically relevant non-major - CRNM), i kao svi tipovi krvarenja, pokazali su slične stope za pacijente lijećene sa 2,5 mg apiksabana u poređenju sa 40 mg enoksaparina (vidjeti Tabelu 5). Svi kriterijumi krvarenja uključivali su krvarenje na mjestu hirurškog zahvata.

Tabela 5: Rezultati krvarenja za pivotalno ispitivanje faze III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2,5 mg oralno dva puta dnevno 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg supkutano jednom dnevno 35 ± 3 d	Apiksaban 2,5 mg oralno dva puta dnevno 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg supkutano jednom dnevno 12 ± 2 d
Svi lijećeni pacijenti	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508

Period lijećenja 1

Veliki	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Smrtni ishod	0	0	0	0
Veliki+ CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Sve	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)

Postoperativni period lijećenja ²

Veliki	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Smrtni ishod	0	0	0	0
Veliki+ CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Sve	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* kriterijumi krvarenja uključili su krvarenje na hirurškom mjestu

1 Uključuje događaje koji se javljaju nakon prve doze enoksaparina (prije operacije)

2 Uključuje događaje koji se javljaju nakon prve doze apiksabana (poslije operacije)

Ukupna incidencija neželjenih reakcija krvarenja, anemije i izmjenjenih vrijednosti transaminaza (npr. koncentracije ALT) bila je brojčano niža kod pacijenata na apiksabanu u poređenju sa enoksaparinom u fazi II i fazi III ispitivanja kod elektivne hirurške zamjene kuka i koljena.

U ispitivanju hirurške zamjene koljena tokom predviđenog perioda terapije, u apiksaban grupi dijagnostikovana su 4 slučaja PE dok u enoksaparin grupi nije zabilježen nijedan slučaj. Ne postoji objašnjenje za povećan broj slučajeva PE.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVAF)

Ukupno 23799 odraslih pacijenata je randomizovano u kliničkom programu (ARISTOTLE: apiksaban u odnosu na varfarin, AVERROES: apiksaban u odnosu na aspirin (ASA)) uključujući 11927 pacijenata na apiksabanu.

Program je dizajniran da pokaže efikasnost i bezbjednost apiksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVAF) i sa jednim ili više dodatnih faktora rizika, kao što su:

- preležani moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIA),
- starosno doba ≥ 75 godina,
- hipertenzija,
- dijabetes melitus,
- simptomatska srčana insuficijencija (NYHA klasa $\geq$ II).

ARISTOTLE ISPITIVANJE

U ARISTOTLE ispitivanju, ukupno 18201 odraslih pacijenata je randomizovano da prima dvostrukooslijepu terapiju sa 5 mg apiksabana dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno kod odabranih pacijenata [4,7%], vidjeti odjeljak 4.2) ili varfarinom (ciljani INR opseg 2,0-3,0). Pacijenti su bili izloženi ispitivanom lijeku u prosjeku 20 mjeseci.

Prosječno starosno doba bilo je 69,1 godina, prosječni CHADS2 skor bio je 2,1, a 18,9% pacijenata je prethodno imalo moždani udar ili TIA.

U ovom ispitivanju apiksaban je postigao statistički značajnu superiornost kod primarnog parametra praćenja ishoda prevencije moždanog udara (hemoragičnog ili ishemijskog) i sistemske embolije (vidjeti Tabelu 6) u poređenju sa varfarinom.

Tabela 6: Ishodi efikasnosti kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom u ARISTOTLE ispitivanju

	Apiksaban N=9120 n (%/god)	Varfarin N=9081 n (%/god)	Hazard ratio (95% CI)	p- vrijednos t
--	----------------------------------	---------------------------------	--------------------------	----------------------

Moždani udar ili sistemska embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecifičan	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragični	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 pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, medijana vrijednosti procenata vremena u okviru terapijskog opsega (engl. *time in therapeutic range* - TTR) (INR 2-3) bila je 66%.

Apiksaban je pokazao smanjenje pojave moždanih udara i sistemske embolije u poređenju sa varfarinom preko različitih nivoa centralnog TTR; u okviru najvišeg kvartila TTR prema centru, *hazard ratio* za apiksaban u odnosu na varfarin bio je 0,73 (95% CI, 0,38; 1,40).

Ključni sekundarni parametri praćenja ishoda (veliko krvarenje i smrt usljed svih uzroka) su testirani u predefinisanoj hijerarhijskoj strategiji testiranja u cilju kontrole sveukupne greške tipa I u kliničkom ispitivanju.

Takođe je postignuta statistički značajna superiornost u ključnim sekundarnim parametrima praćenja ishoda kako kod velikog krvarenja tako i kod smrti usljed svih uzroka (vidjeti Tabelu 7). Uočena korist apiksabana u pogledu smrti usljed svih uzroka u odnosu na varfarin smanjena je kada se poboljša praćenje INR.

Tabela 7: Sekundarni parametri praćenja ishoda kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u ARISTOTLE ispitivanju

	Apiksaban N = 9088 n (%/godišnje)	Varfarin N = 9052 n (%/godišnje)	Hazard Ratio (95% CI)	p- vrijednost
Ishodi krvarenja				
Veliko*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Smrtni ishod	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakranijalno	52 (0,33)	122 (0,80)		
Veliko+ CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Sve	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Ostali parametri praćenja ishoda				
Smrt usljed svih uzroka	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 definisano po kriterijumima Međunarodnog udruženja za trombozu i hemostazu (ISTH).

† Klinički značajno ali nije veliko

Sveukupna stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija bila je 1,8% za apiksaban i 2,6% za varfarin u ARISTOTLE ispitivanju.

Rezultati efikasnosti za prethodno definisane podgrupe, uključujući CHADS2 skor, starosno doba, tjelesnu masu, pol, stanje bubrežne funkcije, prethodni moždani udar ili TIA i dijabetes su u skladu sa primarnim rezultatima efikasnosti za sveukupnu populaciju ispitanika u kliničkom ispitivanju.

Učestalost velikih gastrointestinalnih krvarenja po ISTH (uključujući krvarenje gornjeg gastrointestinalnog trakta, donjeg gastrointestinalnog trakta i rektalno krvarenje) iznosila je 0,76%/godini za apiksaban i 0,86%/godini za varfarin.

Rezultati velikog krvarenja za prethodno definisane podgrupe, uključujući CHADS2 skor, starosno doba, tjelesnu masu, pol, stanje bubrežne funkcije, prethodni moždani udar ili TIA i dijabetes su u skladu sa primarnim rezultatima efikasnosti za sveukupnu populaciju ispitanika u kliničkom ispitivanju.

AVERROES ISPITIVANJE

U AVERROES ispitivanju, 5598 odraslih pacijenata procijenjeno neodgovarajućim za VKA od strane istraživača bilo je randomizovano da prima terapiju sa 5 mg apiksabana dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno kod odabranih pacijenata [6,4%], vidjeti odjeljak 4.2) ili sa ASA. ASA je davana jednom dnevno u dozi od 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) ili 324 mg (6,6%) prema procjeni istraživača. Pacijenti su bili izloženi ispitivanom lijeku u prosjeku 14 mjeseci. Prosječno starosno doba bilo je 69,9 godina, prosječni CHADS2 skor bio je 2,0, a 13,6% pacijenata je prethodno imalo moždani udar ili TIA.

Uobičajeni razlozi nepodobnosti za VKA terapiju u AVERROES ispitivanju obuhvatali su nemogućnost/odsustvo vjerovatnoće da se postigne INR pri potrebnim intervalima (42,6%), odbijanje pacijenta da primi VKA terapiju (37,4%), CHADS2 skor = 1 i ljekar nije preporučio VKA (21,3%), pacijent nije pouzdan da će se pridržavati uputstava VKA liječenja (15,0%) i teškoća/očekivana teškoća pri kontaktiranju pacijenta u slučaju hitne promjene doze (11,7%).

Na osnovu preporuke nezavisnog Komiteta za kontrolu podataka, AVERROES ispitivanje je rano prekinuto zbog jasnog dokaza da apiksaban smanjuje pojavu moždanog udara i sistemske embolije sa prihvatljivim bezbjednosnim profilom.

Ukupna stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija bila je 1,5% za apiksaban i 1,3% za ASA u AVERROES ispitivanju.

U ovom ispitivanju apiksaban je postigao statistički značajnu superiornost kod primarnog parametra praćenja ishoda prevencije moždanog udara (hemoragičnog, ishemijskog ili nespecificiranog) ili sistemske embolije (vidjeti Tabelu 8) u poređenju sa ASA.

Tabela 8: Ključni ishodi efikasnosti kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom u AVERROES ispitivanju

	Apiksaban N = 2807 n (%/godishnje)	ASA N = 2791 n (%/godishnje)	Hazard Ratio (95% CI)	p- vrijednost
Moždani udar ili sistemska embolija *	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Moždani udar				

Ishemijski ili nespecifičan	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragični	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, IM 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)	
Smrt usljed svih uzroka†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Procijenjeno strategijom sekvencijalnog testiranja za kontrolu sveukupne greške tipa I u kliničkom ispitivanju.

† Sekundarni parametar praćenja ishoda.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti velikog krvarenja između apiksabana i ASA (vidjeti Tabelu 9).

Tabela 9: Događaji (krvarenja) kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u AVERROES ispitivanju

	Apiksaban N = 2798 n (%/godišnje)	ASA N = 2780 n (%/godišnje)	<i>Hazard Ratio</i> (95%CI)	p- vrijednost
Veliko*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Smrtni ishod, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakranijalno, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Veliko+CRNM †	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Sve	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Veliko krvarenje definisano po kriterijumima Međunarodnog udruženja za trombozu i hemostazu (ISTH).

† Klinički značajna ali nisu velika

Pacijenti sa NVAF koji boluju od akutnog koronarnog sindroma (ACS) i/ili se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI)

Otvoreno, randomizovan, kontrolisano, 2 po 2 dizajnirano ispitivanje AUGUSTUS, u kom je učestvovalo 4614 odraslih pacijenata sa NVAF koji su imali akutni koronarni sindrom (43%) i/ili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (56%). Svi pacijenti su primili osnovnu terapiju inhibitorom receptora P2Y12 (klopidogrel: 90,3%) propisano prema lokalnom standardnom liječenju.

Pacijenti su bili randomizovani 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 dnevno ako su ispunjena dva ili više kriterijuma za smanjenje doze; 4,2 % je primilo manju dozu) ili antagonist vitamina K odnosno ASA (81 mg jednom dnevno) ili placebo. Srednje životno doba bilo je 69,9 godina, 94 % randomizovanih pacijenata imalo je CHA2DS2-VASc rezultat > 2, a 47 % imalo je HAS-BLED rezultat > 3.

Kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala lijek iz grupe antagonist vitamina K dio 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 sa primarnim parametrom praćenja ishoda velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. Prilikom poređenja apiksabana i antagonist vitamina K mjera primarnog ishoda sigurnosti velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u šestom mjesecu primjene pojavila se kod 241 (10,5 %) pacijenta u grupi liječenoj apiksabanom i kod 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 antagonist vitamina K dodatne analize koje su koristile podgrupe prema vremenu unutar terapijske širine pokazale su da je najveća stopa krvarenja bila povezana sa najnižim kvartalom vremena unutar terapijske širine. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvišeg kvartala vremena unutar terapijske širine.

Prilikom poređenja ASA-a i placeba mjera primarnog ishoda sigurnosti velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u šestom mjesecu primjene pojavila se kod 367 (16,1 %) pacijenta u grupi koja je primala ASA i kod 204 (9,0 %) pacijenta u grupi koja je primala placebo (HR = 1,88; 95 % CI: 1,58; 2,23; dvostrani p < 0,0001).

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

Drugi efekti liječenja bili su procijenjeni kao sekundarni cilj ispitivanja sa mjerama kompozitnog parametra praćenja ishoda.

Prilikom poređenja apiksabana i antagonist vitamina K mjera kompozitnog parametra praćenja koji uključuje smrtni ishod ili ponovnu hospitalizaciju, pojavila se kod 541 (23,5%) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban i kod 632 (27,4 %) pacijenta u grupi koja je primala antagonist vitamina K. Mjera kompozitnog parametra praćenja koji uključuje smrtni ishod ili ishemijski događaj (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) pojavila se kod 170 (7,4 %) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban i kod 182 (7,9 %) pacijenata u grupi koja je primala antagonist vitamina K. Prilikom poređenja ASA-a i placeba, mjera kompozitnog ishoda smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se kod 604 (26,2 %) pacijenata u grupi koja je primala ASA i kod 569 (24,7 %) pacijenta u grupi koja je primala placebo. Mjera kompozitnog parametra praćenja koja uključuje smrtni ishod ili ishemijski događaj (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) pojavila se kod 163 (7,1 %) pacijenta u grupi koja je primala ASA i kod 189 (8,2 %) pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Otvoreno, multicentrično ispitivanje EMANATE uključilo je 1500 odraslih pacijenata koji su imali zakazanu kardioverziju zbog NVAF, a nisu prethodno primali oralnu antikoagulantnu terapiju ili su bili liječeni manje od 48 sati. Pacijenti su randomizovani 1:1 u grupu koja je primala apiksaban ili grupu koja je primala heparin i/ili VKA za prevenciju kardiovaskularnih događaja. Električna i/ili farmakološka kardioverzija je sprovedena nakon najmanje pet doza od 5 mg apiksabana dva puta dnevno (ili 2,5 mg kod određenih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.2)) ili najmanje dva sata nakon udarne doze od 10 mg (ili 5 mg kod određenih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.2)) ukoliko je kardioverzija morala da se izvede ranije. U grupi koja je primala apiksaban 342 pacijenta primilo je udarnu dozu (331 pacijent je primio dozu od 10 mg i 11 pacijenata je primilo dozu od 5 mg).

Nije bilo moždanih udara (0%) u grupi koja je primala apiksaban (n= 753), a bilo je 6 (0,80%) moždanih udara u grupi koja je primala heparin i/ili VKA [n= 747; relativni rizik 0,00; 95% CI (0,00; 0,64)]. Smrt usljed svih uzroka se desila kod dva pacijenta (0,27%) u grupi koja je primala apiksaban i jednog pacijenta (0,13%) u grupi koja je primala heparin i/ili VKA. Nisu prijavljeni sistemski embolijski događaji.

Događaji velikog krvarenja i CRNM krvarenja su se desili kod 3 (0,41%) i 11 (1,50%) pacijenata u grupi koja je primala apiksaban, u poređenju sa 6 (0,83%) i 13 (1,80%) pacijenata u grupi koja je primala heparin i/ili VKA.

Ovo eksplorativno ispitivanje je pokazalo uporedivu efikasnost i bezbjednost između grupe koja je primala apiksaban i grupe koja je primala heparin i/ili VKA pri kardioverziji.

Terapija DVT, terapija PE i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTET)

Klinički program kod odraslih osoba (AMPLIFY: apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban u odnosu na placebo) je dizajniran da pokaže efikasnost i bezbjednost apiksabana u terapiji DVT i/ili PE (AMPLIFY), odnosno u produženoj terapiji za prevenciju DVT i/ili PE nakon 6 do 12 mjeseci antikoagulantne terapije za DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT). Oba ispitivanja su randomizovana, duplo-slijepa, multinacionalna ispitivanja sa paralelnim grupama kod pacijenata sa simptomatskom proksimalnom DVT ili simptomatskom PE. Svi ključni ishodi bezbjednosti i efikasnosti su utvrđeni od strane nezavisnog odbora po slijepoj metodi.

AMPLIFY ISPITIVANJE

U AMPLIFY ispitivanju ukupno je 5395 odraslih pacijenata randomizovano da prima apiksaban 10 mg dva puta dnevno oralno tokom 7 dana, a zatim apiksaban 5 mg dva puta dnevno oralno tokom 6 mjeseci, ili enoksaparin 1 mg/kg dva puta dnevno supkutano tokom najmanje 5 dana (do INR $\geq$ 2) i varfarin (ciljni INR opseg 2,0-3,0) oralno tokom 6 mjeseci.

Srednje životno doba bilo je 56,9 godina, a kod 89,8% randomizovanih pacijenata javili su se neisprovocirani VTE događaji.

Kod pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, prosječni procenat vremena u okviru terapijskog opsega (INR 2,0 - 3,0) bio je 60,9, a apiksaban je pokazao smanjenje rekurentne simptomatske VTE ili smrtnih ishoda usljed VTE preko različitih nivoa centralnog TTR; u okviru najvišeg kvartila TTR prema centru, relativni rizik za apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin bio je 0,79 (95% CI, 0,39; 1,61).

U ovom ispitivanju apiksaban nije bio inferioran u odnosu na enoksaparin/varfarin u kombinovanom primarnom parametru praćenja ishoda utvrđene rekurentne simptomatske VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili smrti usljed VTE (vidjeti Tabelu 10).

Tabela 10: Rezultati efikasnosti iz AMPLIFY ispitivanja

	Apiksaban N=2609 n (%)	Enoksaparin/Varfarin N=2635 n (%)	Relativni rizik (95% CI)
VTE ili smrt usljed 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)	
Smrt usljed VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	

VTE ili smrt usljed svih uzroka	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE ili smrt usljed kardiovaskularnih uzroka	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE; smrt usljed VTE; veliko krvarenje	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Neinferiorno u odnosu na enoksaparin/varfarin (p-vrijednost < 0,0001)

Efikasnost apiksabana u inicijalnoj terapiji VTE bila je slična kod pacijenata koji su liječeni od PE [relativni rizik 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] ili od DVT [relativni rizik 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Efikasnost između podgrupa, uključujući starosno doba, pol, indeks tjelesne mase (BMI), stanje bubrežne funkcije, obim indeksa PE, položaj tromba u DVT i prethodnu parenteralnu primjenu heparina, bila je generalno slična.

Primarni bezbjednosni parameter praćenja ishoda bilo je veliko krvarenje. U ovoj studiji apiksaban je postigao statističku superiornost u odnosu na enoksaparin/varfarin u primarnom bezbjednosnom ishodu [relativni rizik 0,31; 95% interval pouzdanosti (0,17; 0,55), p-vrijednost <0,0001] (vidjeti Tabelu 11).

Tabela 11: Rezultati krvarenja iz AMPLIFY ispitivanja

	Apiksaban N=2676 n (%)	Enoksaparin/Varfarin N=2689 n (%)	Relativni rizik (95% CI)
Veliko	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Veliko+ CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Malo	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Sve	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Pojava utvrđenog velikog krvarenja i klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko na bilo kom anatomskom mestu bila je generalno niža u apiksaban grupi u odnosu na enoksaparin/varfarin groupu.

Utvrđena velika gastrointestinalna krvarenja po ISTH javila su se kod 6 (0,2%) pacijenata liječenih apiksabanom i 17 (0,6%) pacijenata liječenih enoksaparinom/varfarinom.

AMPLIFY-EXT ISPITIVANJE

U AMPLIFY-EXT ispitivanju ukupno je 2482 odraslih pacijenata randomizovano da prima apiksaban 2,5 mg dva puta dnevno oralno, apiksaban 5 mg dva puta dnevno oralno, ili placebo tokom 12 mjeseci nakon završetka antikoagulantne terapije u trajanju od 6 do 12 mjeseci. Od toga je 836 pacijenata (33,7%) učestvovalo u AMPLIFY ispitivanju prije uključivanja u AMPLIFY-EXT ispitivanje.

Srednje životno doba bilo je 56,7 godina, a kod 91,7% randomizovanih pacijenata javili su se neisprovocirani VTE događaji.

U ovoj studiji apiksaban je u obje doze postigao statističku superiornost u odnosu na placebo u primarnom parametru praćenja ishoda simptomatske rekurentne VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili smrti usljed svih uzroka (vidjeti Tabelu 12).

Tabela 12: Rezultati efikasnosti iz AMPLIFY-EXT ispitivanja

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativni rizik (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
	n (%)				
Rekurentna VTE ili smrt usljed svih uzroka	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)		
Smrt usljed svih uzroka	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentna VTE ili smrt usljed VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Rekurentna VTE ili smrt usljed kardiovaskularnih uzroka	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
DVT bez smrtnog ishoda†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
PE bez smrtnog ishoda†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Smrt usljed 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 pacijenata kod kojih je uočeno više od jednog događaja koji ulaze u sastav složenog ishoda, zabilježen je samo prvi događaj (npr. ako se kod ispitanika ispoljila i DVT i PE, zabilježena je samo DVT)

† Kod pojedinačnog pacijenta se moglo ispoljiti više od jednog događaja i to je prikazano u obe klasifikacije Efikasnost apiksabana u prevenciji ponovnog javljanja (rekurencije) VTE održavala se u okviru podgrupa, uključujući starosno doba, pol, BMI i stanje bubrežne funkcije.

Primarni bezbjednosni ishod bilo je veliko krvarenje tokom terapije. U ovom ispitivanju incidencija velikih krvarenja pri primjeni obje doze apiksabana nije se statistički razlikovala od placeba. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji velikih + CRNM, malih i svih krvarenja između grupe na apiksabanu 2,5 mg dva puta dnevno i grupe na placebo (vidjeti Tabelu 13).

Tabela 13: Rezultati krvarenja iz AMPLIFY-EXT ispitivanja

	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 (%)			
Veliko	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Veliko + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Malo	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Sve	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Utvrđena velika gastrointestinalna krvarenja po ISTH javila su se kod 1 (0,1%) pacijenta liječenog apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta dnevno, ni kod jednog pacijenta koji je primao dozu od 2,5 mg dva puta dnevno i kod 1 (0,1%) pacijenta na placebo.

Pedijatrijska populacija

Nema odobrene indikacije za pedijatrijske pacijente (videti odeljak 4.2).

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE kod pedijatrijskih pacijenata starosti od 28 dana do < 18 godina

Studija CV185325 je bila randomizovana, aktivno kontrolisana, otvorena, multicentrična studija apiksabana za liječenje VTE kod pedijatrijskih pacijenata. Ova deskriptivna studija efikasnosti i bezbjednosti primjene obuhvatala je 217 pedijatrijskih pacijenata kojima je bilo potrebno antikoagulantno liječenje za VTE i prevencija rekurentnog VTE; 137 pacijenata u starosnoj grupi 1 (od 12 do < 18 godina), 44 pacijenata u starosnoj grupi 2 (od 2 do < 12 godina), 32 pacijenata u

starosnoj grupi 3 (od 28 dana do < 2 godine) i 4 pacijenata u starosnoj grupi 4 (od rođenja do < 28 dana).

Indeks VTE je bio potvrđen snimanjem i zasebno utvrđen. Prije randomizacije su pacijenti primili standardnu antikoagulantnu terapiju u trajanju do 14 dana (srednja vrijednost) (SD) trajanja standardnog antikoagulacijskog liječenja prije početka primjene ispitivanog lijeka bila je 4,8 (2,5) dana, a početak primjene kod 92,3 % pacijenata uslijedio je za ≤ 7 dana). Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 kako bi primali formulaciju apiksabana prilagođenu starosnoj grupi (doze prilagođene tjelesnoj masi koje odgovaraju udarnoj dozi od 10 mg primjenjenoj dva puta na dan tokom 7 dana, nakon koje slijedi doza od 5 mg primjenjena dva puta na dan kod odraslih osoba) ili standardno liječenje (engl. *standard of care, SOC*). Za pacijente starosti od 2 do < 18 godina SOC se sastojala od niskomolekularnih heparina (engl. *low molecular weight heparins, LMWH*), nefrakcioniranih heparina (engl. *unfractionated heparins, UFH*) ili antagonista vitamina K (engl. *vitamin K antagonists, VKA*). Za pacijente starosti od 28 dana do < 2 godina SOC će biti ograničen na heparine (UFH ili LMWH). Glavna faza liječenja trajala je od 42 do 84 dana za pacijente starosti < 2 godine, a 84 dana kod pacijenata starosti > 2 godine. Pacijenti starosti od 28 dana do < 18 godina, koji su bili randomizovani da primaju apiksaban, imali su mogućnost da nastave sa liječenjem apiksabanom dodatnih 6 do 12 nedjelja u fazi nastavka ispitivanja.

Primarni parametri praćenja efikasnosti bila je kombinacija svih potvrđenih i utvrđenih slučajeva rekurentnog VTE sa i bez simptoma i smrti povezanih sa VTE.

U nijednoj od ispitivanih grupa nije bilo smrtnih slučajeva pacijenata povezanih sa VTE. Ukupno su 4 (2,8 %) pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i 2 (2,8 %) pacijenata u grupi koja je primala SOC imala najmanje 1 utvrđeni događaj rekurentnog VTE sa ili bez simptoma.

Srednji obim izloženosti kod 143 liječena pacijenta u grupi koja je primala apiksaban iznosio je 84,0 dana. Izloženost je premašila 84 dana kod 67 (46,9 %) pacijenata. Primarni bezbjedonosni ishod bio je kombinacija velikog krvarenja i klinički značajnog krvarenja koje nije veliko, a primjećena je kod 2 (1,4 %) pacijenata liječenih apiksabanom naspram 1 (1,4 %) pacijenata liječenih SOC, uz relativni rizik od 0,99 (95 % CI 0,1;10,8). U svim slučajevima, ovo se odnosilo na klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Manje krvarenje je bilo prijavljeno kod 51 (35,7 %) pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i kod 21 (29,6%) pacijenata u grupi koja je primala SOC, uz relativni rizik od 1,19 (95 %-tni CI 0,8; 1,8).

Veliko krvarenje definisano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili više od sljedećih kriterijuma: (i) smrtonosno krvarenje; (ii) klinički vidljivo krvarenje povezano sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od najmanje 20 g/l (2 g/dl) u periodu od 24 sata; (iii) krvarenje koje je retroperitonealno, plućno, intrakranijalno ili na neki drugi način uključuje centralni nervni sistem; i (iv) krvarenje koje zahtjeva hiruršku intervenciju u operacijskoj sali (uključujući interventnu radiologiju).

Klinički značajno krvarenje koje nije veliko definisano je kao krvarenje koje uključuje jedan ili dva od navedenih kriterijuma: (i) vidljivo krvarenje za koje se primjenjuje nadoknada krvnog proizvoda, a koje se ne može direktno povezati sa osnovnom medicinskom stanju pacijenta i (ii) krvarenje koje zahtjeva medicinsku ili hiruršku intervenciju za ponovno uspostavljanje hemostaze, osim u operacijskoj sali.

Manje krvarenje definisano je kao svaka vidljiva ili makroskopska pojava krvarenja koja ne ispunjava gore navedene kriterijume za veliko krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko.

Menstrualno krvarenje klasifikovano je kao događaj manjeg krvarenja, a ne kao klinički značajno krvarenje koje nije veliko.

Nije prijavljen nijedan događaj rekurentnog VTE sa ili bez simptoma ili smrti povezane sa VTE kod 53 pacijenta koji su ušli u fazu nastavka ispitivanja i koji su bili na terapiji apiksabanom. Kod nijednog pacijenta uključenog u fazu nastavka ispitivanja nije se pojavio potvrđeni događaj velikog krvarenja ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. Kod osam (8/53; 15,1 %) pacijenata u fazi nastavka ispitivanja pojavili su se događaji manjeg krvarenja. Bilo je 3 smrtna slučaja u grupi koja je primala apiksaban i 1 smrtni slučaj u grupi koja je primala SOC, procijenjeni da nijedan od navedenih smrtnih slučajeva nije bio povezan sa terapijom. Prema odluci nezavisne komisije za stručnu procjenu događaja nijedan od smrtnih slučajeva nije bio posljedica VTE, niti slučajeva krvarenja.

Baza podataka o bezbjednosti primjene apiksabana kod pedijatrijskih pacijenata zasnovana je na studiji CV185325 za terapiju VTE i prevenciju rekurentnog VTE, dopunjene podacima iz studije

PREVAPIX-ALL i studije SAXOPHONE za primarnu profilaksu VTE i podataka o primjeni jedne doze iz studije CV185118. Uključuje 970 pedijatrijskih pacijenata, od kojih je 568 primilo apiksaban.

Nema odobrene indikacije kod pedijatrijskih pacijenata za primarnu profilaksu VTE.

Prevenција VTE kod pedijatrijskih pacijenata sa akutnom limfoblastnom leukemijom ili limfoblastnim limfomom (ALL, LL)

U studiji PREVAPIKS-ALL, ukupno 512 pacijenata starosti ≥ 1 do < 18 sa novodijagnostikovanim ALL ili LL, koji su bili podvrgnuti indukcijskoj hemoterapiji uključujući asparaginazu preko stalnog uređaja za centralni venski pristup, randomizovano je 1:1 na otvorenu tromboprofilaksu sa apiksabanom ili standardnu njegu (bez sistemske antikoagulacije). Apiksaban je primjenjivan u režimu sa fiksnom dozom prema tjelesnoj masi koji je osmišljen da dovede do izloženosti uporedive sa onom kod odraslih koji su primali 2,5 mg dva puta dnevno (vidjeti tabelu 15). Apiksaban je primjenjivan kao tableta od 2,5 mg, tableta od 0,5 mg ili oralni rastvor od 0,4 mg/mL. Srednje vrijeme izlaganja u grupi koja je primala apiksaban je bilo 25 dana.

Tabela 15: Doziranje apiksabana u PREVAPIX-ALL studiji

Raspon tjelesne mase	Doziranje
6 to < 10.5 kg	0.5 mg dva puta dnevno
10.5 to < 18 kg	1 mg dva puta dnevno
18 to < 25 kg	1.5 mg dva puta dnevno
25 to < 35 kg	2 mg dva puta dnevno
≥ 35 kg	2.5 mg dva puta dnevno

Primarna krajnja tačka efikasnosti bila je kombinacija utvrđene simptomatske i asimptomatske nefatalne duboke venske tromboze, plućne embolije, tromboze cerebralnog venskog sinusa i smrti povezane sa venskom tromboembolijom. Incidenca primarne krajnje tačke efikasnosti bila je 31 (12,1%) u grupi koja je primala apiksaban naspram 45 (17,6%) u grupi koja je primala standardnu njegu. Relativno smanjenje rizika nije dostiglo statističku značajnost.

Bezbjednosne krajnje tačke su ocijenjene prema ISTH kriterijumima. Primarna bezbjednosna krajnja tačka, veliko krvarenje, javilo se kod 0,8% pacijenata u svakoj grupi liječenja. CRNM krvarenje se dogodilo kod 11 pacijenata (4,3%) u grupi koja je primala apiksaban i kod 3 pacijenta (1,2%) u grupi sa standardnom njege. Najčešći događaj CRNM krvarenja koji je doprineo razlici među grupama bila je epistaksa blagog do umjerenog intenziteta. Događaji manjeg krvarenja desili su se kod 37 pacijenata u grupi koja je primala apiksaban (14,5%) i kod 20 pacijenata (7,8%) u grupi sa standardnom nege.

Prevenција tromboembolije (TE) kod pedijatrijskih pacijenata sa urođenim ili stečenim srčanim oboljenjima

SAXOPHONE je bila randomizovana 2:1 otvorena, multicentrična komparativna studija na pacijentima starosti od 28 dana do < 18 godina sa urođenim ili stečenim srčanim oboljenjima kojima je potrebna antikoagulacija. Pacijenti su primali ili apiksaban ili standardnu terapiju tromboprofilakse sa antagonistom vitamina K ili heparinom niske molekularne težine. Apiksaban je primjenjivan prema režimu sa fiksnom dozom i stepenom tjelesne težine koji je osmišljen da dovede do izloženosti uporedive sa onom kod odraslih koji su primali dozu od 5 mg dva puta dnevno (vidjeti tabelu 16). Apiksaban je primjenjivan kao tableta od 5 mg, tableta od 0,5 mg ili oralni rastvor od 0,4 mg/mL. Prosječno trajanje izlaganja u grupi koja je primala apiksaban bilo je 331 dan.

Tabela 16. Doziranje apiksabana u SAXOPHONE studiji

Raspon tjelesne mase	Doziranje
6 to < 9 kg	1 mg dva puta dnevno
9 to < 12 kg	1.5 mg dva puta dnevno
12 to < 18 kg	2 mg dva puta dnevno
18 to < 25 kg	3 mg dva puta dnevno
25 to < 35 kg	4 mg dva puta dnevno
≥ 35 kg	5 mg dva puta dnevno

Primarna bezbjednosna krajnja tačka, sastavljena od ISTH definisanog kao velikog i CRNM krvarenja, pojavila se kod 1 (0,8%) od 126 pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i kod 3 (4,8%) od 62 pacijenta u grupi sa standardnom njegom. Sekundarne bezbjednosne krajnje tačke potvrđenog velikog, CRNM, i svih događaja krvarenja su bili slične učestalosti u obje grupe. Sekundarna bezbjednosna krajnja tačka ukidanje lijeka zbog neželjenog događaja, nepodnošljivost ili krvarenje prijavljena je kod 7 (5,6%) ispitanika u grupi koja je primala apiksaban i kod 1 (1,6%) ispitanika u grupi sa standardnom njegom. Nijedan pacijent ni u jednoj grupi liječenja nije doživio tromboembolijski događaj. Nije bilo smrtnih slučajeva ni u jednoj grupi liječenja.

Ova studija je prospektivno dizajnirana za deskriptivnu efikasnost i bezbjednost zbog očekivane niske incidence TE i događaja krvarenja u ovoj populaciji. Zbog uočene niske incidencije TE u ovoj studiji, nije se mogla utvrditi definitivna procjena koristi i rizika.

Evropska agencija za lijekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja apiksabana u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa venskom i arterijskom embolijom i trombozom (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Resorpcija

Kod odraslih pacijenata apsolutna bioraspoloživost apiksabana je približno 50% za doze do 10 mg. Apiksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom (C_{max}) koja se postiže 3 do 4 sata poslije unosa tablete. Uzimanje lijeka sa hranom ne utiče na vrijednosti PIK ili C_{max} apiksabana u dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzeti uz obrok ili nezavisno od obroka.

Apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku što znači da se povećanjem doze proporcionalno povećava izloženost lijeku pri oralnim dozama do 10 mg. Kod doza ≥ 25 mg, resorpcija je ograničena vremenom rastvaranja tablete što smanjuje bioraspoloživost. Parametri izloženosti apiksabanu pokazuju slabu do umjerenu varijabilnost koja se ogleda intraindividualnom varijabilnošću od ~20% CV, odnosno interindividualnom varijabilnošću od ~30% CV.

Nakon oralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 izdrobljene tablete od 5 mg suspendovane u 30 mL vode, izloženost lijeku je bila uporediva izloženosti nakon oralne primjene 2 cijele tablete od 5 mg. Nakon oralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 izdrobljene tablete od 5 mg u 30 g pirea od jabuka, C_{max} i PIK iznosili su 21%, odnosno 16% manje, u poređenju sa primjenom dvije cijele tablete od 5 mg. Smanjenje izloženosti lijeku ne smatra se klinički značajnim.

Nakon primjene izdrobljene tablete apiksabana od 5 mg suspendovane u 60 mL 5% dekstroze u vodi i primjenjene putem nazogastrične cijevi, izloženost lijeku bila je slična izloženosti uočenom u drugim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala zdrave ispitanike koji su primali jednu oralnu dozu apiksabana od 5 mg.

S obzirom na predvidivi farmakokinetički profil apiksabana koji je proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti sprovedenih ispitivanja primjenljivi su na manje doze apiksabana.

Distribucija

Kod odraslih pacijenata vezivanje za proteine plazme kod ljudi je približno 87%. Volumen distribucije (Vss) je približno 21 litar.

Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban ima nekoliko puteva eliminacije. Od primjenjenih doza apiksabana kod odraslih pacijenata, približno 25% podliježe metaboličkoj razgradnji, a većina preko fecesa. Kod odraslih izlučivanje apiksabana putem bubrega iznosi približno 27% ukupnog klirensa. Dodatno izlučivanje putem bilijarnog sistema utvrđeno je u kliničkim, a direktno izlučivanje putem intestinalnog sistema utvrđeno je u pretkliničkim studijama.

Kod odraslih, apiksaban ima ukupni klirens od oko 3,3 L/h i poluvrijeme eliminacije od približno 12 sati.

Kod pedijatrijskih pacijenata ukupni klirens apiksabana iznosi otprilike 3,0 l/h.

O-demetilacija i hidrosilacija na 3-oksopiperidinil grupi su glavna mjesta biotransformacije. Apiksaban se uglavnom metaboliše preko CYP3A4/5 sa manjim udjelom iz CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Nepromijenjen apiksaban je najvažnija komponenta u humanoj plazmi bez prisustva aktivnih cirkulišućih metabolita.

Apiksaban je supstrat transportnih proteina, P-gp i proteina rezistencije karcinoma dojke (eng. *Breast cancer resistance protein* BCRP).

Nisu dostupni podaci o vezivanju apiksabana za proteine plazme specifično za pedijatrijsku populaciju.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti (iznad 65 godina) imali su veće koncentracije apiksabana u plazmi, sa prosječnom vrijednošću PIK približno 32% većom i bez razlike u C_{max} , u odnosu na mlađe pacijente.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje bubrežne funkcije nema uticaja na maksimalnu koncentraciju apiksabana. Procjenom izmjerenih vrijednosti klirensa kreatinina utvrđeno je povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije. Kod osoba sa blagim (klirens kreatinina 51-80 mL/min), umjerenim (klirens kreatinina 30-50 mL/min) i teškim (klirens kreatinina 15-29 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije apiksabana u plazmi (PIK) bile su povećane 16, 29 odnosno 44 %, u poređenju sa osobama sa normalnim klirensom kreatinina. Oštećenje funkcije bubrega nema očigledan uticaj na odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti.

Kod ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, PIK vrijednost apiksabana se povećala za 36% u slučajevima primjene jedne doze apiksabana od 5 mg neposredno nakon hemodijalize u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Hemodijaliza koja je započeta dva sata nakon primjene jedne doze apiksabana od 5 mg smanjila je PIK vrijednost apiksabana za 14% kod ovih ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, što odgovara klirensu apiksabana kod dijalize od 18 mL/min. Na osnovu toga, nije vjerovatno da će hemodijaliza biti efikasna u slučaju predoziranja apiksabanom.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju koje je poredilo 8 ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A, skor 5 (n = 6) i skor 6 (n = 2)) i 8 ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B, skor 7 (n = 6) i skor 8 (n = 2)) u odnosu na 16 zdravih kontrolnih ispitanika, utvrđeno je da farmakokinetika i farmakodinamika pojedinačne doze od 5 mg apiksabana nije izmijenjena kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre. Promjene anti-faktor Xa aktivnosti i INR su bile uporedive između ispitanika sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i zdravih ispitanika.

Pol

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

Etničko porijeklo i rasa

Rezultati ispitivanja faze I pokazali su da ne postoji primjetna razlika u farmakokinetici apiksabana između ispitanika bijele, azijske i afričko-američke rase. Nalazi populacione farmakokinetičke analize kod pacijenata koji su primili apiksaban su bili uglavnom u skladu sa rezultatima ispitivanja faze I.

Tjelesna masa

U poređenju sa izloženošću apiksabanu kod ispitanika sa tjelesnom masom od 65 do 85 kg, tjelesna masa > 120 kg je povezana sa približno 30% manjom izloženošću, a tjelesna masa < 50 kg sa približno 30% većom izloženošću.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Kod odraslih pacijenata ispitivan je farmakokinetički/farmakodinamski (PK/PD) odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamskih primarnih parametara praćenja ishoda (anti-faktor Xa aktivnost (AXA), INR, PT, aPTT) poslije primjene širokog opsega doza (0,5 - 50 mg). Odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i antifaktor Xa aktivnosti se najbolje opisuje linearnim modelom. PK/PD odnos posmatran kod pacijenata bio je u skladu sa odnosom utvrđenim kod zdravih ispitanika.

Slično, rezultati procjene FK/FD apiksabana kod pedijatrijskih pacijenata pokazuju linearni odnos između koncentracije apiksabana i AXA. To je u skladu sa prethodno dokumentovanim odnosom kod odraslih pacijenata.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbjednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti, embrio-fetalnog razvoja i juvenilne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primjeni lijeka kod ljudi.

Najvažniji primijećeni efekti u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su u vezi sa farmakodinamskim dejstvom apiksabana na parametre zgrušavanja krvi. U studijama toksičnosti pokazano je da apiksaban izaziva malo povećanje sklonosti ka krvarenju ili ga uopšte ne izaziva. Međutim, razlog tome može biti slaba osjetljivost vrsta koje se koriste u prekliničkim ispitivanjima u poređenju sa ljudima, pa ekstrapolaciju ovih rezultata na ljude treba protumačiti sa oprezom.

U mlijeku ženki pacova otkrivena je visoka koncentracija lijeka, sa visokim odnosom između koncentracije u mlijeku i koncentracije u plazmi (C_{max} oko 8, PIK oko 30), vjerovatno zbog aktivnog transporta u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, bezvodna;

Celuloza, mikrokristalna (E460);

Kroskarmeloza-natrijum;

Natrijum-laurilsulfat;

Magnezijum-stearat (E470b);

Gvožđe (III) oksid, žuti (E172).

Film obloga:

Hipromeloza (E464);

laktoza-monohidrat;

Triacetin (E1518);

titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi od 15°C do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister koji sadrži 10 film tableta.

Apexyr, 2,5 mg; film tablete

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 ili 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 10 ili 60 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

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

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač

GALENICA a.d. Beograd

Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka

Galenika a.d. Beograd

Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Republika Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Galenika d.o.o.

Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

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

Apexyr, 2,5 mg/1 tableta, film tableta, 10 film tableta (1Al/Al blister sa 10 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-2537/24 od 01.04.2025. god.

Apexyr , 2,5 mg/1 tableta, film tableta, 60 film tableta (6Al/Al blisetra sa 10 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-2538/24 od 01.04.2025. god.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 20.05.2025.