

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Meltix[®], 5 mg, film tablete

INN: apiksaban

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg apiksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 104 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ružičaste, ovalne, bikonveksne film tablete dužine 10 mm, širine 5,4 mm i debljine 4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (engl. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAF) koji imaju jedan ili više faktora rizika kao što su preležani moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (engl. *transient ischaemic attack*, TIA); starosno doba ≥ 75 godina; hipertenzija; dijabetes melitus; simptomatska srčana insuficijencija (NYHA klasa \geq II).

Terapija tromboze dubokih vena (engl. *deep vein thrombosis*, DVT) i plućne embolije (engl. *pulmonary embolism*, PE), kao i prevenција ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE kod odraslih (videti odeljak 4.4 za hemodinamski nestabilne pacijente sa PE).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom 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 dve od sledećih karakteristika: starosno doba ≥ 80 godina, telesna masa ≤ 60 kg ili koncentracija kreatinina u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromola/L).

Terapiju je potrebno dugoročno nastaviti.

Terapija DVT, terapija PE i prevenција 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 meseca) se preporučuje za pacijente koji imaju prolazne faktore rizika (npr. skorašnja hirurška intervencija, 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 rekurencije DVT i PE, doza od 2,5 mg dva puta dnevno se uvodi nakon završetka šestomesečne terapije apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta dnevno, odnosno terapijenekim drugim antikoagulansom, kao što je prikazano u Tabeli 1 (videti takođe odeljak 5.1).

Tabela 1: Preporučena doza (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 šestomesečne terapije DVT ili PE	2,5 mg dva puta dnevno	5 mg

Trajanje celokupne terapije treba posebno prilagoditi svakom pacijentu nakon pažljive procene koristi od terapije u odnosu na rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Propuštena doza

Propuštena jutarnja doza treba da se uzme odmah kada se primeti, a može se uzeti i zajedno sa večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tokom iste večeri, pacijent ne sme da uzme dve doze sledećeg jutra. Sledećeg dana pacijent treba da nastavi sa uzimanjem redovne doze dva puta dnevno, kako je preporučeno.

Prelazak na drugu terapiju

Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju lekom Meltix (i obrnuto) može se sprovesti prilikom uzimanja sledeće planirane doze (videti odeljak 4.5). Ovi lekovi se ne smeju uzimati u isto vreme.

Prelazak sa terapije antagonistom vitamina K (engl. vitamin K antagonist, VKA) na terapiju lekom Meltix

Kada pacijenti prelaze sa terapije antagonistom vitamina K (VKA) na terapiju lekom Meltix, treba prestati sa uzimanjem varfarina ili druge VKA terapije i početi sa uzimanjem leka Meltix kada je vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalised Ratio*, INR) < 2.

Prelazak sa terapije lekom Meltix na terapiju antagonistom vitamina K (VKA)

Kada pacijenti prelaze sa leka Meltix na terapiju antagonistom vitamina K, treba nastaviti sa primenom leka Meltix još najmanje dva dana posle započinjanja VKA terapije. Posle dva dana istovremene primene leka Meltix sa antagonistom vitamina K, treba odrediti vrednost INR pre sledeće planirane doze leka Meltix, a zatim nastaviti sa istovremenom primenom leka Meltix i antagonista vitamina K dok vrednost INR ne dostigne vrednosti ≥ 2 .

Stariji pacijenti

VTET – Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.4 i 5.2).

NVAF – Nije potrebno prilagođavanje doze, osim u slučaju kada su ispunjeni kriterijumi za smanjenje doze (videti deo *Smanjenje doze* na početku odeljka 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega, treba primeniti sledeće preporuke:

- za terapiju tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevenciju ponovnog javljanja

(rekurencije) DVT i PE (VTET), nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF sa koncentracijom kreatinina u serumu $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromola/L) i starosnom dobi ≥ 80 godina ili telesnom masom ≤ 60 kg, smanjenje doze je neophodno (videti navedeno u prethodnom tekstu *Smanjenje doze*). U slučaju odsustva kriterijuma za smanjenje doze (godine, telesna masa), nije potrebno smanjenje doze (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 mL/min) date su sledeće preporuke (videti odeljke 4.4 i 5.2):

- za terapiju tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTET), apiksaban treba primenjivati sa oprezom;
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, pacijenti bi trebalo daprimaju 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 primena apiksabana kod ovih pacijenata ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Primena leka Meltix je kontraindikovana kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i sa klinički značajnim rizikom od krvarenja (videti odeljak 4.3).

Ne preporučuje se primena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Lek Meltix treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A ili B). Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) > 2 puta od gornje granice normalnih vrednosti ili sa vrednostima ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ puta od gornje granice normalnih vrednosti nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje. Stoga bi lek Meltix trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije (videti odeljke 4.4 i 5.2). Pre započinjanja terapije lekom Meltix trebalo bi uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre.

Telesna masa

VTET – Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.4 i 5.2).

NVAF – Nije potrebno prilagođavanje doze, osim u slučaju kada su ispunjeni kriterijumi za smanjenje doze (videti odeljak *Smanjenje doze* na početku odeljka 4.2).

Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pacijenti koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji (NVAF)

Pacijenti mogu nastaviti sa primenom apiksabana dok su podvgnuti kateterskoj ablaciji (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5).

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

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

Pre kardioverzije kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni antikoagulansima potrebno je razmotriti primenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija (engl. *transesophageal echocardiography*, TEE) ili kompjuterizovana tomografija (engl. *computed tomography*, CT)) kako bi se isključilo postojanje tromba u levoj pretkomori, u skladu sa važećim medicinskim smernicama.

Pre kardioverzije pacijenatima koji započinju lečenje antikoagulansima, potrebno je dati 5 mg apiksabana dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza), kako bi se osiguralo adekvatno antikoagulantno dejstvo (videti odeljak 5.1). Dozu treba smanjiti na 2,5 mg dva puta dnevno tokom najmanje

2,5 dana (5 pojedinačnih doza), pacijentima koji ispunjavaju kriterijume za smanjenje doze (videti odeljke *Smanjenje doze* i *Oštećenje funkcije bubrega* u tekstu iznad).

Ako je kardioverzija potrebna pre nego što se primeni pet doza apiksabana, potrebno je dati 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 (videti odeljke *Smanjenje doze* i *Oštećenje funkcije bubrega* u tekstu iznad). Udarnu dozu je potrebno dati pacijentima najmanje dva sata pre kardioverzije (videti odeljak 5.1).

Za sve pacijente koji se podvrgavaju kardioverziji, potrebno je pre kardioverzije tražiti potvrdu da je pacijent uzeo apiksaban kao što je propisano. Pri donošenju odluke o započinjanju ili nastavku terapije treba uzeti u obzir preporuke važećih smernica za primenu antikoagulantne terapije kod pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

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

Iskustvo u lečenju apiksabanom je ograničeno kada se primenjuje u preporučenoj dozi kod pacijenata sa NVAF-om u kombinaciji sa antitrombocitnim lekovima kod pacijenata obolelih od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti koronarnoj intervenciji nakon postizanja hemostaze (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Meltix kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije su navedeni u odeljku 5.1, ali na osnovu njih se ne može dati preporuka o doziranju.

Način primene

Oralna upotreba.

Lek Meltix je potrebno progutati sa dovoljnom količinom vode, sa hranom ili bez nje.

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, lek Meltix tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke ili da se pomešaju sa pireom od jabuke i odmah oralno primene (videti odeljak 5.2). Alternativno, tablete leka Meltix mogu da se izdrobe i suspenduju u 60 mL vode ili 5% rastvoru glukoze u vodi i odmah da se primene putem nazogastrične sonde (videti odeljak 5.2).

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Aktivno klinički značajno krvarenje.
- Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (videti odeljak 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, nedavnu moždanu, spinalnu ili oftalmološku hiruršku intervenciju, 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 antikoagulantim lekom, npr. nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularnim 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 (videti odeljak 4.2), kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama potrebnim da se održi otvoren centralni venski ili arterijski kateter ili kada se nefrakcionisani heparin daje u toku kateterske ablacije usled atrijske fibrilacije (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik od krvarenja

Kao i kod drugih antikoagulantnih lekova, pacijente koji primaju lek Meltix treba pažljivo pratiti da bi se uočili eventualni znaci krvarenja. Preporučuje se da se lek koristi sa oprezom kod stanja sa povećanim rizikom od krvarenja. Primenu leka Meltix treba prekinuti ako dođe do teškog krvarenja (videti odeljke 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 leku može pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. predoziranje i hitne hirurške intervencije (videti odeljak 5.1).

Dostupan je lek koji poništava anti-faktor Xa aktivnost apiksabana.

Interakcije sa drugim lekovima koji utiču na hemostazu

Zbog povećanog rizika od krvarenja, istovremena terapija sa drugim antikoagulansima je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena leka Meltix sa antitrombocitnim lekovima povećava rizik od krvarenja (videti odeljak 4.5).

Neophodan je oprez ukoliko se pacijenti istovremeno leče selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), uključujući i acetilsalicilnu kiselinu (engl. *acetylsalicylic acid*, ASA).

Posle hirurške intervencije se ne preporučuje istovremena primena drugih inhibitora agregacije trombocita sa lekom Meltix (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom i stanjima u kojima se primenjuje monoterapija ili dvostruka antitrombocitna terapija, neophodna je pažljiva procena odnosa potencijalnih koristi i rizika pre kombinovanja ove terapije sa lekom Meltix.

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

Kliničkim ispitivanjem obuhvaćeni su pacijenti sa atrijskom fibrilacijom su koji oboleli od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnog intervenciji i planiranim lečenjem inhibitorima receptora P2Y₁₂, sa ili bez ASA, i oralnim antikoagulansima (apiksabanom ili antagonistima vitamina K) u toku 6 meseci. Istovremena primena ASA povećala je rizik od velikog krvarenja prema kriterijumima Međunarodnog udruženja za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* - ISTH) ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko (engl. *clinically relevant non-major*, CRNM) kod pacijenata koji su lečeni apiksabanom sa 16,4% godišnje na 33,1% godišnje (videti odeljak 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 klopidogrela, zabeleženo je značajno povećanje rizika od velikog krvarenja za apiksaban (5,13% godišnje) u poređenju sa placebom (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 (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa veštačkim srčanim zaliscima

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

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Primena direktno delujućih oralnih antikoagulanasa (engl. *Direct acting Oral Anticoagulants*, DOAC) uključujući apiksaban, ne preporučuju se kod pacijenata sa trombozom u anamnezi i dijagnostikovanim antifosfolipidnim sindromom. Posebno kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipin antitela i anti-beta2-glikoprotein-I antitela), lečenje direktnim oralnim antikoagulansima može biti povezano sa povećanom stopom ponovnog javljanja (rekurencije) trombotičnih događaja u poređenju sa lečenjem antagonistima vitamina K.

Hirurške intervencije i invazivne procedure

Primenu leka Meltix treba prekinuti najmanje 48 sati pre elektivnih hirurških intervencija ili invazivnih procedura sa umerenim ili visokim rizikom od krvarenja, što podrazumeva intervencije za koje se ne može isključiti verovatnoća od klinički značajnog krvarenja ili za koje bi rizik od krvarenja bio neprihvatljiv.

Primenu leka Meltix treba prekinuti najmanje 24 sata pre elektivnih hirurških intervencija ili invazivnih procedura sa malim rizikom od krvarenja, što podrazumeva intervencije za koje se očekuje minimalna pojava krvarenja, ili kod kojih mesto pojave krvarenja nije kritično, ili kod kojih se krvarenje može lako kontrolisati.

Ako se hirurške intervencije 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 proceniti u odnosu na hitnost intervencije.

Nakon invazivne procedure ili hirurških intervencija, lek Meltix treba ponovo uključiti u terapiju u najkraćem mogućem roku, pod uslovom da klinička situacija to dozvoljava i da je postignuta odgovarajuća hemostaza (za kardioverziju videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji usled atrijalne fibrilacije, lečenje apiksabanom se ne mora prekinuti (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5).

Privremeni prestanak primene

Prestanak primene antikoagulanasa, uključujući lek Meltix, zbog aktivnog krvarenja, elektivne hirurške intervencije ili invazivnih procedura, dovodi pacijente do povećanog rizika od tromboze. Prekide antikoagulantne terapije treba izbegavati, ali ako je privremena obustava primene leka Meltix 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 primenjuju stalni epiduralni kateteri ili istovremeno primenjuju lekovi koji utiču na hemostazu. Stalni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti najmanje 5 sati pre primene prve doze leka Meltix. Rizik se takođe 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 creva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primeti neurološki ispad, neophodna je hitna dijagnostika i terapija. Pre neuroaksijalne intervencije lekar treba da razmotri odnos moguće koristi i rizika kod pacijenata koji su već na terapiji antikoagulansima u cilju trombopofilakse 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 poslednje doze apiksabana i uklanjanja katetera, a bar jednu dozu treba izostaviti pre uklanjanja katetera. Sledeća doza apiksabana može se dati najmanje 5 sati posle uklanjanja katetera. Kao kod svih novih antikoagulantnih lekova, iskustvo sa neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i zbog toga se savetuje izuzetan oprez pri upotrebi apiksabana u prisustvu neuroaksijalne blokade.

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

Lek Meltix se ne preporučuje kao alternativa primeni nefrakcionisanih heparina kod pacijenata sa embolijom pluća koji su hemodinamski nestabilni ili kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća, jer bezbednost i efikasnost apiksabana u ovim kliničkim okolnostima nisu utvrđeni.

Pacijenti sa aktivnim kancerom

Pacijenti sa aktivnim kancerom mogu biti pod velikim rizikom od venske tromboembolije i krvarenja. Neophodna je pažljiva procena odnosa koristi i rizika, kada se razmatra primena apiksabana za lečenje DVT ili PE (VTET) kod pacijenata obolelih od kancera (videti odeljak 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 terapiju DVT, terapiju PE, kao i prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTET), apiksaban treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 mL/min) (videti odeljke 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 telesnom masom ≤ 60 kg, treba da primaju manju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno (videti odeljak 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 primena apiksabana kod ovih pacijenata ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Stariji pacijenti

Rizik od krvarenja se može povećati sa godinama pacijenta (videti odeljak 5.2).

Takođe, istovremenu primenu leka Meltix sa ASA kod starijih pacijenata treba sprovesti sa oprezom zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja.

Telesna masa

Mala telesna masa (< 60 kg) može povećati rizik od krvarenja (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Primena leka Meltix je kontraindikovana kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i sa klinički značajnim rizikom od krvarenja (videti odeljak 4.3).

Ne preporučuje se primena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Lek Meltix treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A ili B) (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti sa povišenim vrednostima enzima jetre ALT/AST > 2 puta od gornje granice normalnih vrednosti ili sa vrednostima ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ puta od gornje granice normalnih vrednosti nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje. Stoga bi lek Meltix trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije (videti odeljak 5.2). Pre uključivanja leka Meltix trebalo bi uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre.

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

Ne preporučuje se upotreba leka Meltix kod pacijenata koji su istovremeno na sistemske terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir). Ovi lekovi mogu dvostruko da povećaju izloženost apiksabanu (videti odeljak 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 primena leka Meltix 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 atrijalnom fibrilacijom, uočena je smanjena efikasnost i povećan rizik od krvarenja kod istovremene primene apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp u poređenju sa primenom samo apiksabana.

Kod pacijenata koji su na istovremenoj sistemskoj terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp date su sledeće preporuke (videti odeljak 4.5):

- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, za prevenciju rekurencije DVT i PE, apiksaban treba primenjivati sa oprezom;
- za terapiju DVT i terapiju PE, apiksaban ne treba primenjivati jer može biti narušena efikasnost.

Laboratorijski parametri

Testovi koagulacije (npr. protrombinsko vreme (PT), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT)) su očekivano izmenjeni prilikom primene apiksabana imajući u vidu njegov mehanizam dejstva. Promene uočene u testovima koagulacije pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podležu većem stepenu promenljivosti (videti odeljak 5.1).

Pomoćne supstance

Lek Meltix sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp

Istovremena primena apiksabana sa ketokonazolom (400 mg jednom dnevno), snažnim inhibitorom CYP3A4 i P-gp, dovela je do dvostrukog povećanja srednje vrednosti PIK apiksabana i 1,6 puta povećanja srednje C_{max} apiksabana.

Ne preporučuje se primena leka Meltix kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir) (videti odeljak 4.4).

Očekuje se da primena lekova koji se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp (npr. amjodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, hinidin, verapamil) u manjoj meri dovede do povećanja koncentracije apiksabana u plazmi. Nije potrebno prilagođavanje doze apiksabana kada se istovremeno primenjuje sa lekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp. Na primer, diltiazem (360 mg jednom dnevno), koji se smatra umerenim CYP3A4 i slabim P-gp inhibitorom, doveo je do povećanja od 1,4 puta srednje vrednosti PIK apiksabana i povećanja od 1,3 puta srednje 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 srednje vrednosti PIK apiksabana i povećanja od 1,6 puta srednje 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 srednje vrednosti PIK apiksabana i povećanja od 1,3 puta srednje C_{max} apiksabana.

Induktori CYP3A4 i P-gp

Istovremena primena apiksabana sa rifampicinom, snažnim induktorom CYP3A4 i P-gp, dovela je do približno 54% smanjenja srednje vrednosti PIK apiksabana i 42% smanjenja srednje C_{max} apiksabana. Istovremena primena apiksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion) može takođe dovesti do smanjenja koncentracije apiksabana u plazmi. Nije potrebno prilagođavanje doze apiksabana pri istovremenoj terapiji sa ovim lekovima, međutim kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp apiksaban treba primenjivati sa oprezom za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, kao i za prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE.

Ne preporučuje se primena apiksabana za terapiju DVT i terapiju PE kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp jer može biti narušena efikasnost ovog leka (videti

odeljak 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 specifičnim slučajevima prelaska sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama potrebnim da se održi otvoren centralni venski ili arterijski kateter ili kada se nefrakcionisani heparin daje u toku kateterske ablacije usled atrijalne fibrilacije (videti odeljak 4.3).

Posle kombinovane primene 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 primenjen sa 325 mg ASA jednom dnevno.

Apiksaban istovremeno primenjen sa klopidogrelom (75 mg jednom dnevno) ili sa kombinacijom 75 mg klopidogrela i 162 mg ASA jednom dnevno ili sa prasugrelom (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 primenom antitrombocitnih lekova bez apiksabana. Povećanja vrednosti testova koagulacije (PT, INR i aPTT) bila su u skladu sa dejstvima apiksabana kada je primenjen sam.

Naproksen (500 mg), inhibitor P-gp, doveo je do povećanja od 1,5 puta srednje vrednosti PIK apiksabana i povećanja od 1,6 puta srednje C_{max} apiksabana. Odgovarajuća povećanja u testovima koagulacije primećena su za apiksaban. Nisu uočene promene u dejstvu naproksena na agregaciju trombocita posredovanu arahidonskom kiselinom i nije primećeno klinički značajno produženje vremena krvarenja posle istovremene primene apiksabana i naproksena.

Uprkos ovim nalazima, moguće je da se kod nekih pojedinaca javi izraženiji farmakodinamski odgovor prilikom istovremene primene antitrombocitnih lekova sa apiksabanom. Lek Meltix treba primenjivati sa oprezom pri istovremenoj primeni sa SSRI/SNRI, NSAIL, ASA i/ili inhibitorima receptora P2Y₁₂ jer ovi lekovi obično povećavaju rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Iskustvo istovremene primene sa drugim inhibitorima agregacije trombocita (kao što su antagonisti GPIIb/IIIa receptora, dipiridamol, dekstran ili sulfinpirazon) ili trombolitičkim lekovima je ograničeno. S obzirom da ti lekovi povećavaju rizik od krvarenja, ne preporučuje se istovremena primena sa apiksabanom (videti odeljak 4.4).

Ostali istovremeno primenjeni lekovi

Nisu zabeležene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije pri istovremenoj primeni apiksabana sa atenololom i famotidinom. Istovremena primena 10 mg apiksabana sa 100 mg atenolola nije imala klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku apiksabana. Nakon primene ova dva leka zajedno, srednja vrednost PIK apiksabana bila je 15% manja, odnosno srednja C_{max} apiksabana bila je 18% manja negokada se ovi lekovi primenjuju pojedinačno. Primena 10 mg apiksabana sa 40 mg famotidina nije imala dejstvo na PIK ili C_{max} apiksabana.

Dejstvo apiksabana na druge lekove

U *in vitro* ispitivanjima apiksabana 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 aktivnost CYP2C19 ($IC_{50} > 20$ mikromola) pri koncentracijama koje su značajno veće nego najveće koncentracije u plazmi zabeležene kod pacijenata. Apiksaban nije indukovao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentraciji do 20 mikromola. Stoga se ne očekuje da će apiksaban izmeniti metabolički klirens istovremeno primenjenih lekova 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 primena 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.

Naproxen

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

Atenolol

Istovremena primena pojedinačne doze apiksabana (10 mg) i atenolola (100 mg), često korišćenog beta-blokatora, nije izmenila farmakokinetiku atenolola.

Aktivni uglj

Primena aktivnog uglja smanjuje izloženost apiksabanu (videti odeljak 4.9).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni apiksabana kod trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazale direktna ili indirektna štetna dejstva (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, treba izbegavati primenu apiksabana tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se apiksaban ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Dostupni podaci na životinjama pokazuju da se apiksaban izlučuje u mleko (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik za odojčad.

Odluka o tome da li prekinuti dojenje ili trajno/privremeno prekinuti terapiju apiksabanom, mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za majku.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama koje su primale apiksaban su pokazala da ovaj lek ne utiče na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Meltix nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost apiksabana je ispitana u četiri kliničkih ispitivanja faze III sa ukupno više od 15000 pacijenata: preko 11000 pacijenata u NVAF ispitivanjima i preko 4000 pacijenata u VTEt ispitivanjima (terapija VTE), za prosečno ukupno vreme izloženosti od 1,7 godina u NVAF ispitivanjima i 221 dan u VTEt ispitivanjima (videti odeljak 5.1).

Česte neželjene reakcije bile su hemoragija, kontuzija, epistaksa i hematoma (videti Tabelu 2 za profil neželjenih reakcija i učestalost prema indikaciji).

U NVAF ispitivanjima, ukupna učestalost neželjenih reakcija povezanih sa krvarenjem kod apiksabana bila je 24,3% u ispitivanju apiksabana u odnosu na ispitivanje varfarina i 9,6% u ispitivanju apiksabana u odnosu na ispitivanje acetilsalicilne kiseline. U ispitivanju apiksabana u odnosu na ispitivanje varfarina, učestalost velikog gastrointestinalnog krvarenja po 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 ispitivanjima, ukupna incidenca 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 (videti odeljak 5.1).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 2 prikazane su neželjene reakcije prema klasama sistemima organa i učestalosti upotrebom sledećih

konvencija: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) za NVAF i VTET, redom.

Tabela 2: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Prevenција 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) DVTi PE (VTET)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		
Anemija	Često	Često
Trombocitopenija	Povremeno	Često
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>		
Preosetljivost, alergijski edem i anafilaksa	Povremeno	Povremeno
Pruritus	Povremeno	Povremeno*
Angioedem	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		
Krvarenje u mozgu [†]	Povremeno	Retko
<i>Poremećaji oka</i>		
Krvarenje u oku (uključujući konjunktivalno krvarenje)	Često	Povremeno
<i>Vaskularni poremećaji</i>		
Krvarenje, hematoma	Često	Često
Hipotenzija (uključujući hipotenziju povezanu sa procedurom)	Često	Povremeno
Intraabdominalno krvarenje	Povremeno	Nepoznato
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		
Epistaksa	Često	Često
Hemoptiza	Povremeno	Povremeno
Krvarenje iz respiratornog trakta	Retko	Retko
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		
Mučnina	Često	Često
Gastrointestinalno krvarenje	Često	Često
Krvarenje hemoroida	Povremeno	Povremeno
Krvarenje u ustima	Povremeno	Često
Hematohezijska	Povremeno	Povremeno
Rektalno krvarenje, gingivalno krvarenje	Često	Često
Retroperitonealno krvarenje	Retko	Nepoznato
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		
Izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze, povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećanje vrednosti bilirubina u krvi	Povremeno	Povremeno
Povećanje vrednosti gama-glutamilttransferaze	Često	Često

Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze	Povremeno	Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
Osip na koži	Povremeno	Često
Alopecija	Povremeno	Povremeno
<i>Erythema multiforme</i>	Veoma retko	Nepoznato
Kožni vaskulitis	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		
Krvarenje u mišićima	Retko	Povremeno
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		
Hematurija	Često	Često
Nefropatija povezana sa antikoagulansima	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>		
Neuobočajeno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	Povremeno	Često
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		
Krvarenje na mestu primene	Povremeno	Povremeno
<i>Ispitivanja</i>		
Pozitivni test na okultno krvarenje	Povremeno	Povremeno
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		
Kontuzija	Često	Često
Postproceduralno krvarenje (uključujući postproceduralni hematoma, krvarenje rane, hematoma na mestu punkcije krvnog suda i krvarenje na mestu katetera), sekrecija iz rane, krvarenje reza (uključujući hematoma na mestu reza), operativno krvarenje	Povremeno	Povremeno
Traumatsko krvarenje	Povremeno	Povremeno

* Nisu se javili slučajevi generalizovanog pruritusa u CV185057 (dugotrajna prevencija VTE-a)

† Termin „Krvarenje u mozgu“ obuhvata sva intrakranijalna i intraspinalna krvarenja (npr. hemoragijski moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelumu, intraventrikularna ili subduralna krvarenja).

Primena leka Meltix može biti povezana sa povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa što može dovesti do posthemoragične anemije. Znaci, simptomi i težina će varirati u skladu sa mestom i stepenom, odnosno obimom krvarenja (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije Nacionalni centar za farmakovigilancu Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje apiksabanom može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. U slučaju hemoragičnih komplikacija, potrebno je prekinuti terapiju i ispitati uzrok krvarenja. Takođe treba razmotriti započinjanje odgovarajuće terapije, kao što je hirurško uspostavljanje hemostaze ili transfuzija sveže zamrznute plazme ili primena leka za poništenje dejstva inhibitora faktora Xa (videti odeljak 4.4).

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, oralno primenjen apiksaban kod zdravih 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 značajnih neželjenih dejstava.

Kod zdravih ispitanika, nakon unosa doze od 20 mg apiksabana, primena aktivnog uglja posle 2 sata smanjila je srednju PIK vrednost apiksabana za 50%, a posle 6 sati za 27%, i nije imala uticaj na C_{max} apiksabana. Srednje poluvreme eliminacije apiksabana se smanjilo sa 13,4 sati kada je lek primenjen sam na 5,3 kod primene aktivnog uglja 2 sata posle apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primene aktivnog uglja 6 sati posle apiksabana. Prema tome, primena aktivnog uglja može biti od koristi u terapiji predoziranja apiksabanom ili prilikom njegovog nenamernog unosa.

Hemodijaliza je smanjila vrednost PIK apiksabana za 14% kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolseti (ESRD), kada je pojedinačna doza apiksabana od 5 mg primenjena oralno. Stoga, malo je verovatno da će hemodijaliza biti efikasna u terapiji predoziranja apiksabanom.

U slučaju nekontrolisanog ili životno ugrožavajućeg krvarenja dostupan je lek za reverziju dejstva inhibitora faktora Xa (videti odeljak 4.4). Može se razmotriti primena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa.

Reverzija farmakodinamskog dejstva leka Meltix, kako je dokazano promenama u testu stvaranja trombina, bila je očigledno na kraju infuzije i dosegla je početne vrednosti u roku od 4 sata nakon početka primene 30-minutne infuzije 4-faktorskog protrombinskog kompleksa kod zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva sa primenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja kod osoba koje su primile lek Meltix. Još uvek nema iskustva sa upotrebom rekombinantnog faktora VIIa kod osoba koje primaju apiksaban. U zavisnosti od toka krvarenja, treba razmotriti ponovnu primenu 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. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva; direktni inhibitori faktora Xa

ATC šifra: B01AF02

Mehanizam dejstva

Apiksaban je snažni, oralni, reverzibilni, direktni i visoko selektivni inhibitor aktivnog mesta faktora Xa. Ne zahteva antitrombin III za antitrombotičnu 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 sprečava stvaranje trombina i razvoj tromba. Pretklinička ispitivanja apiksabana na životinjskim modelima su pokazale antitrombotičnu efikasnost u sprečavanju arterijske i venske tromboze pri dozama koje održavaju hemostazu.

Farmakodinamska dejstva

Farmakodinamska dejstva apiksabana odražavaju njegov mehanizam dejstva (inhibicija faktora Xa). Kao

rezultat inhibicije faktora Xa, apiksaban produžava parametre testova koagulacije kao što su protrombinsko vreme (PT), internacionalni normalizovani odnos (INR) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT). Kod odraslih osoba uočene promene u ovim parametrima testova koagulacije pri očekivanim terapijskim dozama su male i podležu većem stepenu varijabilnosti. Ne preporučuje se da se njima procenjuju farmakodinamska dejstva apiksabana. U testu stvaranja trombina, apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, meru stvaranja trombina u humanoj plazmi.

Anti-faktor Xa aktivnost apiksabana pokazana je kroz smanjenje enzimske aktivnosti faktora Xa u više komercijalnih anti-faktor Xa kitova, međutim rezultati se razlikuju u zavisnosti od kita. Podaci iz kliničkih ispitivanja kod odraslih 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 vrednosti u trenutku postizanja maksimalnih koncentracija apiksabana u plazmi. Odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti je skoro linearan u širokom opsegu doza apiksabana.

Rezultati ispitivanja apiksabana kod pedijatrijske populacije ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti slična sa prethodno dokumentovanom povezanošću kod odraslih osoba. To doprinosi dokumentovanom mehanizmu dejstva apiksabana kao selektivnog inhibitora faktora Xa.

U Tabeli 3 u daljem tekstu prikazana je predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrednosti anti-faktor 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 vrednosti 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>Prevenција moždanog udara i sistemske embolije: NVAF</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 leku može pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. predoziranje i hitne hirurške intervencije.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanjima apiksabana sprovedenim kod pedijatrijske populacije korišćen je test za određivanje apiksabana STA® Liquid Anti-Xa. Rezultati navedenih ispitivanja apiksabana ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti (AXA) slična sa prethodno dokumentovanom povezanošću kod odraslih osoba. To doprinosi dokumentovanom mehanizmu dejstva apiksabana kao selektivnog inhibitora faktora Xa.

U svim kategorijama telesne mase od 9 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185155, geometrijska srednja vrednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA bila je u rasponu od 27,1 (22,2) nanogram/mL do 71,9 (17,3) nanogram/mL, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 30,3 (22) nanogram/mL i 80,8 (16,8) nanogram/mL. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA primenom režima doziranja kod pedijatrijskih pacijenata mogle su se uporediti sa onim zabeleženim kod odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno.

U svim kategorijama telesne mase od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185362, geometrijska srednja vrednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA kretala se u rasponu od 67,1 (30,2) nanogram/mL i 213 (41,7) nanogram/mL, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 71,3 (61,3) nanogram/mL i 230 (39,5) nanogram/mL. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA primenom režima doziranja kod pedijatrijske populacije mogle su se uporediti sa onim zabeleženim kod odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno.

U svim kategorijama telesne mase od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185325, geometrijska srednja vrednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA kretala se u rasponu od 47,1 (57,2) nanogram/mL i 146 (40,2) nanogram/mL, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 50 (54,5) nanogram/mL i 144 (36,9) nanogram/mL. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA primenom režima doziranja kod pedijatrijske populacije mogle su se uporediti sa onim zabeleženim kod odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno.

Predviđena izloženost u stanju ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost u studijama sprovedenim kod pedijatrijske populacije ukazuju da su fluktuacija u stanju ravnoteže između najveće i najmanje koncentracije apiksabana i raspon AXA aktivnosti bile približno trostruke (min., maks.: 2,65 – 3,22) u ukupnoj populaciji.

Klinička efikasnost i bezbednost

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

Ukupno 23799 odraslih pacijenata je randomizovano u kliničkom programu (ARISTOTLE: apiksaban u poređenju sa varfarinom, AVERROES: apiksaban u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu (ASA)) uključujući 11927 pacijenata koji su randomizovani da primaju apiksaban.

Program je dizajniran da pokaže efikasnost i bezbednost apiksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom aatrijalnom 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 studija

U ARISTOTLE studiji, ukupno 18201 odraslih pacijenata je randomizovano da prima dvostruko-slepu terapiju sa 5 mg apiksabana dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno kod odabranih pacijenata [4,7%], videti odeljak 4.2) ili varfarinom (ciljani INR opseg 2,0-3,0). Pacijenti su bili izloženi ispitivanom leku u proseku 20 meseci.

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

U ovoj studiji apiksaban je postigao statistički značajnu superiornost kod primarnog parametra praćenja ishoda prevencije moždanog udara (hemoragičnog ili ishemijskog) i sistemske embolije (videti Tabelu 4) u poređenju sa varfarinom.

Tabela 4. Ishodi efikasnosti kod pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom u ARISTOTLE studiji

	Apiksaban N=9120 n (%/god)	Varfarin N=9081 n (%/god)	Hazard ratio (95% CI)	p-vrednost
Moždani udar ili sistemska embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecifični	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
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 vrednosti 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 usled svih uzroka) su testirani u predefinisanoj hijerarhijskoj strategiji testiranja u cilju kontrole sveukupne greške tipa I u kliničkoj studiji. Takođe je postignuta statistički značajna superiornost u ključnim sekundarnim parametrima praćenja ishoda kako kod velikog krvarenja tako i kod smrti usled svih uzroka (videti Tabelu 5). Uočena korist apiksabana u pogledu smrti usled svih uzroka u odnosu na varfarin smanjena je kada se poboljša praćenje INR.

Tabela 5: Sekundarni parametri praćenja ishoda kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u ARISTOTLE studiji

	Apiksaban N = 9088 n (%/godišnje)	Varfarin N = 9052 n (%/godišnje)	Hazard ratio (95% CI)	p-vrednost
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
Sva krvarenja	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Ostali parametri praćenja ishoda				
Smrt usled 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 krvarenje koje nije veliko (engl. *Clinically Relevant Non-Major*)

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

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

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, telesnu masu, pol, stanje bubrežne funkcije, prethodni moždani udar ili TIA i dijabetes su u skladu sa primarnim rezultatima efikasnosti za sveukupnu populaciju ispitanika u kliničkoj studiji.

AVERROES studija

U AVERROES studiji, 5598 odraslih pacijenata koji su smatrani 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%], videti odeljak 4.2) ili sa ASK. ASK je davana jednom dnevno u dozi od 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) ili 324 mg (6,6%) prema proceni istraživača. Pacijenti su bili

izloženi ispitivanom leku u proseku 14 meseci. Prosečno starosno doba bilo je 69,9 godina, prosečni 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 studiji obuhvatali su nemogućnost/odsustvo verovatnoće da se postigne vrednost INR pri potrebnim intervalima (42,6%), odbijanje pacijenta da primi VKA terapiju (37,4%), CHADS₂ skor = 1 i lekar nije preporučio VKA (21,3%), pacijent nije pouzdan da će se pridržavati uputstava VKA lečenja (15,0%) i teškoća/očekivana teškoća pri kontaktiranju pacijenta u slučaju hitne promene doze (11,7%).

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

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

U ovoj studiji apiksaban je postigao statistički značajnu superiornost kod primarnog parametra praćenja ishoda prevencije moždanog udara (hemoragičnog, ishemijskog ili nespecifičnog) ili sistemske embolije (videti Tabelu 6) u poređenju sa ASK.

Tabela 6: Ključni ishodi efikasnosti kod pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom u AVERROESstudiji

	Apiksaban N = 2807 n (%/godišnje)	ASA N = 2791 n (%/godišnje)	Hazard ratio (95% CI)	p-vrednost
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 usled svih uzroka†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Procenjeno strategijom sekvencijalnog testiranja za kontrolu sveukupne greške tipa I u kliničkoj studiji.

† Sekundarni parametar praćenja ishoda.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti velikog krvarenja između apiksabana i ASA (videti Tabelu 7).

Tabela 7: Događaji vezani za krvarenje kod pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom u AVERROES studiji

	Apiksaban N = 2798 n (%/godišnje)	ASA N = 2780 n (%/godišnje)	Hazard ratio (95%CI)	p-vrednost
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 značajno krvarenje koje nije veliko (engl. *Clinically Relevant Non-Major*)

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

Otvorena, randomizovana, kontrolisana studija AUGUSTUS, sa faktorijalnim dizajnom 2x2 uključilo je 4614 odraslih pacijenata sa NVAF koji su imali akutni koronarni sindrom (43%) i/ili su bili podvrgnuti

perkutanoj koronarnoj intervenciji (56%). Svi pacijenti su primili osnovnu terapiju inhibitorom receptora P2Y12 (klopidogrel: 90,3%) propisanu prema lokalnom standardu lečenja.

Pacijenti su randomizovani do 14 dana nakon akutnog koronarnog sindroma i/ili perkutane koronarne intervencije u grupu koja je primala 5 mg apiksabana dva puta dnevno (2,5 mg dva puta dnevno, ako su bila ispunjena dva ili više kriterijuma za smanjenje doze; 4,2% primalo je manju dozu) ili VKA i u grupu koja je primala ASA (81 mg jednom dnevno) ili placebo. Prosečno starost pacijenata bila je 69,9 godina, CHADS₂-VASc skor bio je > 2,0 kod 94% randomizovanih pacijenata i HAS-BLED skor bio je > 3,0 kod 47% randomizovanih pacijenata. Kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala VKA, udeo vremena u okviru terapijskog opsega (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2-3) bio je 56%, uz 32% vremena ispod TTR i 12% vremena iznad TTR.

Primarni cilj studije AUGUSTUS bio je da se proceni bezbednost primarnim parametrom praćenja ishoda velikog krvarenja po ISTH ili CRNM krvarenja. Prilikom poređenja apiksabana i VKA, primarni parametar praćenja ishoda velikog krvarenja po ISTH ili CRNM krvarenja u šestom mesecu javio se kod 241 (10,5%) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban i 332 (14,7%) pacijenta u grupi koja je primala VKA (HR=0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; dvostrani p < 0,0001 za neinferiornost i p < 0,0001 za superiornost). Za antagonist vitamina K, dodatne analize u podgrupama po TTR pokazale su da je najveća stopa krvarenja povezana sa najnižim kvartilom TTR. Stopa krvarenja bila je slična za apiksaban i najviši kvartil TTR.

Prilikom poređenja ASA i placeba, primarni parametar praćenja bezbednosti veliko krvarenje po ISTH ili CRNM krvarenje u šestom mesecu javio se kod 367 (16,1%) pacijenata u grupi koja je primala ASA i kod 204 (9,0%) pacijenata u grupi koja je primala placebo (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; dvostrani p < 0,0001).

Kod pacijenata lečenih apiksabanom, veliko ili CRNM krvarenje javilo se kod 157 (13,7%) pacijenata u grupi koja je primala ASA i 84 (7,4%) pacijenata u grupi koja je primala placebo. Kod pacijenata lečenih VKA, veliko ili CRNM krvarenje javilo se kod 208 (18,5%) pacijenata u grupi koja je primala ASA i 122 (10,8%) pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Sekundarni cilj studije bio je da se procene druga dejstva lečenja sa kompozitnim parametrom praćenja.

Prilikom poređenja apiksabana i VKA, kompozitni parametar praćenja - smrt ili ponovljena hospitalizacija javio se kod 541 (23,5%) pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i 632 (27,4%) pacijenata u grupi koja je primala VKA. Kompozitni parametar praćenja - smrt ili ishemijski događaj (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) javio se kod 170 (7,4%) pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i kod 182 (7,9%) pacijenata u grupi koja je primala VKA.

Prilikom poređenja ASA i placeba, složen ishod – smrt ili ponovljena hospitalizacija javio se kod 604 (26,2%) pacijenata u grupi koja je primala ASA i 569 (24,7%) pacijenata u grupi koja je primala placebo. Kompozitni parametar praćenja – smrt ili ishemijski događaj (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) javio se kod 163 (7,1%) pacijenata u grupi koja je primala ASA i 189 (8,2%) pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Otvorena, multicentrična studija EMANATE uključila je 1500 odraslih pacijenata koji su imali zakazanu kardioverziju zbog NVAF, a nisu prethodno primali oralnu antikoagulantnu terapiju ili su bili lečeni 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 (videti odeljak 4.2)) ili najmanje dva sata nakon udarne doze od 10 mg (ili 5 mg kod određenih pacijenata (videti odeljak 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 usled 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.

Ova eksplorativna studija je pokazala uporedivu efikasnost i bezbednost 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 za odrasle osobe (AMPLIFY: apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban u odnosu na placebo) je dizajniran da pokaže efikasnost i bezbednost apiksabana u terapiji DVT i/ili PE (AMPLIFY), odnosno u produženoj terapiji za prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i/ili PE nakon 6 do 12 meseci antikoagulantne terapije za DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT). Oba ispitivanja su randomizovana, dvostruko-slepa, multinacionalna ispitivanja sa paralelnim grupama kod pacijenata sa simptomatskom proksimalnom DVT ili simptomatskom PE. Svi ključni parametri praćenja bezbednosti i efikasnosti su utvrđeni od strane nezavisnog odbora po slepoj metodi.

AMPLIFY studija

U AMPLIFY studiji 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 meseci, ili enoksaparin 1 mg/kg dva puta dnevno supkutano tokom najmanje 5 dana (do INR \geq 2) i varfarin (ciljni opseg vrednosti INR 2,0 -3,0) oralno tokom 6 meseci.

Prosečno 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, srednji 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 usled VTE preko različitih nivoa centralnog TTR; u okviru najvećeg kvartila TTR prema centru, relativni rizik za apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin bio je 0,79 (95% CI, 0,39, 1,61).

U ovoj studiji apiksaban nije bio inferioran u odnosu na enoksaparin/varfarin u kombinovanom primarnom parametru praćenja ishoda utvrđene rekurentne simptomatske VTE (DVT bez smrtnog ishoda ili PE bez smrtnog ishoda) ili smrti usled VTE (videti Tabelu 8).

Tabela 8: Rezultati efikasnosti iz AMPLIFY studije

	Apiksaban N=2609 n (%)	Enoksaparin/varfarin N=2635 n (%)	Relativni rizik (95% CI)
VTE ili smrt usled 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 usled VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE ili smrt usled svih uzroka	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE ili smrt usled kardiovaskularnih uzroka	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE; smrt usled VTE; veliko krvarenje	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

Efikasnost apiksabana u inicijalnoj terapiji VTE bila je slična kod pacijenata koji su lečeni 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 telesne mase (BMI), stanje bubrežne funkcije, obim indeksa PE, položaj tromba u DVT i prethodnu parenteralnu primenu heparina, bila je generalno slična.

Primarni parametar praćenja bezbednosti bilo je veliko krvarenje. U ovoj studiji apiksaban je postigao statističku superiornost u odnosu na enoksaparin/varfarin u primarnom parametru praćenja bezbednosti [relativni rizik 0,31; 95% interval pouzdanosti (0,17; 0,55), p-vrednost < 0,0001] (videti Tabelu 9).

Tabela 9: Rezultati krvarenja iz AMPLIFY studije

	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 značajnog krvarenja koje nije veliko na bilo kom anatomskom mestu bila je generalno manja u apiksaban grupi u odnosu na enoksaparin/varfarin grupu. Utvrđena velika gastrointestinalna krvarenja po ISTH javila su se kod 6 (0,2%) pacijenata lečenih apiksabanom i 17 (0,6%) pacijenata lečenih enoksaparinom/varfarinom.

AMPLIFY-EXT studija

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

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 obe doze postigao statističku superiornost u odnosu na placebo u primarnom parametru praćenja ishoda simptomatske rekurentne VTE (DVT bez smrtnog ishoda ili PE bez smrtnog ishoda) ili smrti usled svih uzroka (videti Tabelu 10).

Tabela 10: Rezultati efikasnosti iz AMPLIFY-EXT studije

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo (N=829)	Relativni rizik (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
	n (%)				
Rekurentna VTE ili smrt usled 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 usled svih uzroka	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentna VTE ili smrt usled 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 usled 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 usled VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] p-vrednost <0,0001

* Kod pacijenata kod kojih je uočeno više od jednog događaja koji doprinose kompozitnom parametru praćenja, zabeležen je samo prvi događaj (npr. ako se kod ispitanika ispoljila i DVT i PE, zabeležena 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 parametar praćenja bezbednosti bilo je veliko krvarenje tokom terapije. U ovoj studiji incidenca velikih krvarenja pri primeni obe doze apiksabana nije se statistički razlikovala od placeba. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenci velikih + CRNM, malih i svih krvarenja između grupe na apiksabanu 2,5 mg dva puta dnevno i grupe na placebo (videti Tabelu 11).

Tabela 11: Rezultati AMPLIFY-EXT studije vezani za krvarenje

	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 lečenog 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

Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 28 dana do < 18 godina

CV185325 je bila randomizovana, kontrolisana aktivnim lekom, otvorena, multicentrična studija apiksabana za terapiju VTE kod pedijatrijskih pacijenata. To deskriptivna studija efikasnosti i bezbednosti primene uključivalo je 217 pedijatrijskih pacijenata kojima je bila potrebna antikoagulantna terapija za VTE i prevenciju rekurentne VTE; 137 pacijenta u uzrasnoj grupi 1 (od 12 do < 18 godina), 44 pacijenta u uzrasnoj grupi 2 (od 2 do < 12 godina), 32 pacijenta u uzrasnoj grupi 3 (od 28 dana do < 2 godine) i 4 pacijenta u uzrasnoj grupi 4 (od rođenja do < 28 dana). Indeks VTE je bio potvrđen snimanjima i nezavisno procenjen. Pre randomizacije su pacijenti primili standardnu antikoagulantnu terapiju u trajanju do 14 dana (srednja vrednost (SD) trajanja standardne antikoagulantne terapije pre početka primene ispitivanog leka bila je 4,8 (2,5) dana, a početak primene kod 92,3 % pacijenata bio je za ≤ 7 dana). Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 kako bi primali formulaciju apiksabana primerenu uzrasnoj grupi (doze prilagođene telesnoj masi koje odgovaraju udarnoj dozi od 10 mg primenjenoj dva puta dnevno tokom 7 dana, nakon koje sledi doza od 5 mg primenjena dva puta dnevno kod odraslih osoba) ili standardna terapija (engl. standard of care, SOC). Za pacijente uzrasta od 2 do < 18 godina SOC se sastojao od niskomolekularnog heparina (engl. low molecular weight heparins, LMWH), nefrakcionisanih heparina (engl. unfractionated heparins, UFH) ili antagonista vitamina K (engl. vitamin K antagonists, VKA). Za pacijente uzrasta od 28 dana do < 2 godine SOC će biti ograničen na heparine (UFH ili LMWH). Glavna faza lečenja trajala je od 42 do 84 dana za pacijente uzrasta < 2 godine, a 84 dana kod pacijenata uzrasta > 2 godine. Pacijenti uzrasta od 28 dana do < 18 godina, koji su bili randomizovani na terapiju apiksabanom, imali su mogućnost nastavka terapije apiksabanom dodatnih 6 do 12 nedelja u fazi nastavka studije.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je kompozitan i obuhvatao je sve snimanjem potvrđene slučajeve

rekurentne VTE sa i bez simptoma i smrti povezane sa VTE. Ni u jednoj od ispitivanih grupa nije bilo smrtnih slučajeva povezanih sa VTE. Ukupno je 4 (2,8 %) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban i 2 (2,8 %) pacijenta u grupi koja je primala SOC imala najmanje 1 utvrđeni događaj rekurentne VTE sa ili bez simptoma.

Medijana opsega izloženosti kod 143 lečena pacijenta u grupi koja je primala apiksaban iznosila je 84,0 dana. Izloženost je trajala duže od 84 dana kod 67 (46,9%) pacijenata. Parametar praćenja bezbednosti bio je kompozitan i obuhvatao je veliko krvarenje i klinički značajno krvarenje koje nije veliko, a primećen je kod 2 (1,4%) pacijenta koja su primala apiksaban u odnosu na 1 (1,4%) pacijenta koji je primao SOC, uz relativni rizik od 0,99 (95% CI 0,1;10,8). U svim slučajevima, to se odnosilo na klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Manje krvarenje je bilo prijavljeno kod 51 (35,7%) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban i kod 21 (29,6 %) pacijenta u grupi koja je primala SOC, uz relativni rizik od 1,19 (95 % CI 0,8; 1,8).

Veliko krvarenje definisano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili više od sledećih kriterijuma: (i) smrtonosno krvarenje; (ii) klinički vidljivo krvarenje povezano sa smanjenjem vrednosti 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 zahteva hiruršku intervenciju u operacionoj sali (uključujući intervencijsku radiologiju).

Klinički značajno krvarenje koje nije veliko (CRNM) definisano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili oba od sledećih kriterijuma: (i) vidljivo krvarenje kod koga se daje derivat krvi, a koje nije direktno povezano sa osnovnim medicinskim stanjem pacijenta i (ii) krvarenje koje zahteva medicinsku ili hiruršku intervenciju za ponovno uspostavljanje hemostaze, osim u operacionoj sali.

Manje krvarenje definisano je kao svaka vidljiva ili makroskopska pojava krvarenja koja ne ispunjava prethodno navedene kriterijume za veliko krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Menstrualno krvarenje klasificirano je kao događaj manjeg krvarenja, a ne kao klinički značajno krvarenje koje nije veliko.

Nije prijavljen nijedan događaj rekurentne VTE sa ili bez simptoma ili smrti povezane sa VTE kod 53 pacijenta koji su ušli u fazu produžetka ispitivanja i koji su primali apiksaban. Ni kod jednog pacijenta uključenog u fazu produžetka ispitivanja nije se pojavio utvrđeni događaj velikog krvarenja ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. Kod osam (8/53; 15,1 %) pacijenata u fazi produžetka ispitivanja pojavili su se događaji manjeg krvarenja.

Zabeležena su 3 smrtna ishoda u grupi koja je primala apiksaban i 1 smrtni ishod u grupi koja je primala SOC pri čemu je istraživač procenio da nijedan od navedenih smrtnih ishoda nije bio povezan sa terapijom. Prema odluci nezavisnog odbora za stručnu procenu događaja, nijedan smrtni ishod nije bio uzrokovan VTE niti događajem krvarenja.

Baza podataka o bezbednosti primene apiksabana kod pedijatrijskih pacijenata zasniva se na ispitivanju CV185325 za terapiju VTE i prevenciju rekurentne VTE, uz dodatak podataka iz ispitivanja PREVAPIX-ALL i ispitivanja SAXOPHONE za primarnu profilaksu VTE i ispitivanja CV185118 za podatke o primeni pojedinačne doze. Obuhvatila je 970 pedijatrijskih pacijenata, od kojih je 568 primilo apiksaban.

Nema odobrene indikacije kod pedijatrijskih pacijenata za primarnu profilaksu VTE.

Prevencija VTE kod pedijatrijskih pacijenata sa akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) ili limfoblastičnim limfomom (LL)

U studiji PREVAPIX-ALL je ukupno 512 pacijenata uzrasta od ≥ 1 do < 18 godina sa

novodijagnostikovanom akutnom limfoblastnom leukemijom ili limfoblastnim limfomom, koji su bili podvrgnuti indukcionoj hemioterapiji, uključujući primanje asparaginaze putem trajnog centralnog venskog katetera, randomizovano u odnosu 1:1 kako bi primali standardnu terapiju (bez sistemske antikoagulantne terapije) ili apiksaban u sklopu otvorene primene profilakse tromboze. Apiksaban se primenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom na osnovu telesne mase, koji dovodi do izloženosti koja se može porediti sa onom koja je primećena kod odraslih osoba koje su primale 2,5 mg dva puta dnevno (videti Tabelu 15). Apiksaban je bio dostupan u obliku tablete u dozi od 2,5 mg, tablete u dozi od 0,5 mg ili oralnog rastvora u dozi od 0,4 mg/mL. Medijana trajanja izloženosti u grupi koja je primala apiksaban bila je 25 dana.

Tabela 14: Doziranje apiksabana u studiji PREVAPIX-ALL

Raspon telesne mase	Raspored doziranja
6 do < 10,5 kg	0,5 mg dva puta dnevno
10,5 do < 18 kg	1 mg dva puta dnevno
18 do < 25 kg	1,5 mg dva puta dnevno
25 do < 35 kg	2 mg dva puta dnevno
≥ 35 kg	2,5 mg dva puta dnevno

Primarni parametar praćenja efikasnosti bila je kombinacija utvrđene tromboze dubokih vena sa i bez simptoma bez smrtnog ishoda, plućne embolije, tromboze venskih sinusa mozga i smrti povezane sa venskom tromboembolijom. Incidenca primarnog parametra praćenja efikasnosti iznosila je 31 (12,1%) u grupi koja je primala apiksaban u odnosu na 45 (17,6%) u grupi koja je primala standardnu terapiju. Relativno smanjenje rizika nije bilo značajno.

Parametri praćenja bezbednosti utvrđeni su prema kriterijumima ISTH. Primarni parametar praćenja bezbednosti, veliko krvarenje, pojavio se kod 0,8% pacijenata u obe grupe koje su primale terapiju. Klinički značajno krvarenje, koje nije veliko pojavilo se kod 11 pacijenata (4,3%) u grupi koja je primala apiksaban i kod 3 pacijenta (1,2%) u grupi koja je primala standardnu terapiju. Najčešći događaj klinički značajnog krvarenja, koje nije veliko koji je doveo do razlike u terapiji bila je epistaksa blagog do umerenog intenziteta. Događaji manjeg krvarenja pojavili su se kod 37 pacijenata u grupi koja je primala apiksaban (14,5%) i kod 20 pacijenata (7,8%) u grupi koja je primala standardnu terapiju.

Prevenција tromboembolije kod pedijatrijskih pacijenata sa urođenim ili stečenim bolestima srca

SAXOPHONE je bilo otvorena, multicentrična, uporedna studija u koju su bili uključeni pacijenti uzrasta od 28 dana do < 18 godina sa urođenim ili stečenim bolestima srca, kojima je bila potrebna antikoagulantna terapija i koji su bili randomizovani u odnosu 2:1. Pacijenti su primali ili apiksaban ili standardnu terapiju za profilaksu tromboze sa antagonistom vitamina K ili niskomolekularnim heparinom. Apiksaban se primenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom u odnosu na telesnu masu, namenjenom izazivanju izloženosti koja se mogla uporediti sa onom koja je primećena kod odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dva puta dnevno (videti Tabelu 16). Apiksaban je bio dostupan u obliku tablete u dozi od 5 mg, tablete u dozi od 0,5 mg ili oralnog rastvora u dozi od 0,4 mg/mL. Prosečno trajanje izloženosti u grupi koja je primala apiksaban iznosilo je 331 dan.

Tabela 15: Doziranje apiksabana u studiji SAXOPHONE

Raspon telesne mase	Raspored doziranja
6 do < 9 kg	1 mg dva puta dnevno

9 do < 12 kg	1,5 mg dva puta dnevno
12 do < 18 kg	2 mg dva puta dnevno
18 do < 25 kg	3 mg dva puta dnevno
25 do < 35 kg	4 mg dva puta dnevno
≥ 35 kg	5 mg dva puta dnevno

Primarni parametar praćenja bezbednosti, kombinacija utvrđenog velikog krvarenja i klinički značajnog krvarenja, koje nije veliko definisanog prema kriterijumima ISTH, pojavila se kod 1 (0,8%) od 126 pacijenta u grupi koja je primala apiksaban i kod 3 (4,8%) od 62 pacijenta u grupi koja je primala standardnu terapiju. Sekundarni parametri praćenja bezbednosti, odnosno utvrđeno veliko, klinički značajno krvarenje, krvarenje koje nije veliko i svi događaji krvarenja, bili su slične incidence u obe grupe. Sekundarni parametri praćenja bezbednosti, odnosno prekid primene leka zbog neželjenog događaja, nepodnošljivost ili krvarenje prijavljeni su kod 7 (5,6%) ispitanika u grupi koja je primala apiksaban i kod 1 (1,6%) ispitanika u grupi koja je primala standardnu terapiju. Nijedan pacijent iz obe terapijske grupe nije imao tromboembolijski događaj. Nije bilo smrtnih ishoda u obe terapijske grupe.

Ova studija je bila prospektivno dizajnirana za deskriptivnu efikasnost i bezbednost primene zbog očekivane male incidence tromboembolije i događaja krvarenja u navedenoj populaciji. Zbog zabeležene male incidence tromboembolije u ovoj studiji nije se mogla sprovesti konačna procena odnosa rizik-korist.

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži apiksaban u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za lečenje venske tromboembolije (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Apsolutna bioraspoloživost apiksabana kod odraslih osoba je približno 50% za doze do 10 mg. Apiksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom (C_{max}) koja se postiže 3 do 4 sata posle unosa tablete. Uzimanje leka sa hranom ne utiče na vrednosti 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 leku 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 umerenu varijabilnost koja se ogleda intraindividualnom varijabilnošću od ~20% CV, odnosno interindividualnom varijabilnošću od ~30% CV.

Nakon oralne primene 10 mg apiksabana u obliku 2 izdrobljene tablete od 5 mg suspendovane u 30 mL vode, izloženost leku je bila uporediva izloženosti nakon oralne primene 2 cele tablete od 5 mg. Nakon oralne primene 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 primenom dve cele tablete od 5 mg. Smanjenje izloženosti leku ne smatra se klinički značajnim.

Nakon primene izdrobljene tablete apiksabana od 5 mg suspendovane u 60 mL 5% rastvoru glukoze u vodi i primenjene putem nazogastrične cevi, izloženost leku bila je slična izloženosti uočenoj 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 primenljivi su na manje doze apiksabana.

Pedijatrijska populacija

Apiksaban se brzo resorbuje i dostiže maksimalnu koncentraciju (C_{max}) za približno dva sata nakon primene pojedinačne doze.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme kod odraslih osoba je približno 87%. Volumen distribucije (V_{ss}) je približno 21 L.

Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban ima nekoliko puteva eliminacije. Od primenjenih doza apiksabana kod odraslih osoba, približno 25% podleže metaboličkoj razgradnji, a većina preko fecesa. 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 osoba apiksaban ima ukupni klirens od oko 3,3 L/h i poluvreme eliminacije od približno 12 sati. U pedijatrijskoj populaciji, apiksaban ima ukupni prividni klirens približno 3,0 L/h.

O-demetilacija i hidroksilacija na 3-oksopiperidinil grupi su glavna mesta biotransformacije. Apiksaban se uglavnom metaboliše preko CYP3A4/5 sa manjim udelom iz CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Nepromenjen apiksaban je najvažnija komponenta u humanoj plazmi bez prisustva aktivnih cirkulišućih metabolita. Apiksaban je supstrat transportnih proteina, P-gp i proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. *Breast cancer resistance protein*, BCRP).

Nisu dostupni podaci o vezivanju apiksabana za proteine plazme koji su specifični za pedijatrijsku populaciju.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti (stariji od 65 godina) imali su veće koncentracije apiksabana u plazmi, sa prosečnom vrednošću 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. Procenom izmerenih vrednosti 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), umerenim (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 vrednost apiksabana se povećala za 36% u slučajevima primene jedne doze apiksabana od 5 mg neposredno nakon hemodijalize, u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Hemodijaliza koja je započeta dva sata nakon primene jedne doze apiksabana od 5 mg smanjila je PIK vrednost 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 verovatno da će hemodijaliza biti efikasna u slučaju predoziranja apiksabanom.

Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ≥ 2 godine, teško oštećenje funkcije bubrega definiše se kao procenjena brzina glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR) manja od 30 mL/min/1,73 m² telesne površine (engl. body surface area, BSA). U Tabeli 17 u nastavku sažeto su navedene granične vrednosti koje definišu teško oštećenje funkcije bubrega prema polu i postnatalnom uzrastu kod pacijenata mlađih od 2 godine u studiji CV185325; svaka od njih odgovara vrednosti eGFR < 30 mL/min/1,73 m² BSA za pacijente uzrasta ≥ 2 godine.

Tabela 16: Granične vrednosti eGFR za ispunjenje uslova za učestvovanje u studiji CV185325

Postnatalni uzrast (pol)	Referentni raspon GFR (mL/min/1,73 m ²)	Granična vrednost eGFR za ispunjenje uslova*
1 nedelja (dečaci i devojčice)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 nedelje (dečaci i devojčice)	66 ± 25	≥ 12
> 8 nedelje do < 2 godine (dečaci i devojčice)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 godina (dečaci i devojčice)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 godina (dečaci)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 godina (devojčice)	126 ± 22	≥ 30

*Granična vrednost za ispunjenje uslova za učestvovanje u studiji CV185325, kod koje se procenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) izračunavala prema revidiranoj pojednostavljenoj (engl. bedside) Schwartz-ovoj formuli (Schwartz, GJ i sar., CJASN 2009.). Navedena granična vrednost predviđena protokolom odgovarala je vrednosti eGFR ispod koje se smatralo da budući pacijent ima „neodgovarajuću funkciju bubrega“ koja isključuje njegovo učestvovanje u studiji CV185325. Svaka granična vrednost je definisana kao vrednost eGFR < 30 % od 1 standardne devijacije (SD) ispod referentnog raspona GFR za uzrast i pol. Granične vrednosti za pacijente uzrasta < 2 godine odgovaraju vrednosti eGFR < 30 mL/min/1,73 m², konvencionalnoj definiciji teškog oštećenja funkcije bubrega kod pacijenata uzrasta > 2 godine.

Pedijatrijski pacijenti sa brzinom glomerularne filtracije ≤ 55 mL/min/1,73 m² nisu učestvovali u studiji CV185325, iako su uslove za učestvovanje u ispitivanju ispunjavali oni sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR ≥ 30 do < 60 mL/min/1,73 m² BSA). Na osnovu podataka prikupljenih od odraslih osoba i ograničenih podataka za sve pedijatrijske pacijente lečene apiksabanom, nije potrebno prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primena apiksabana kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.4).

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 umerenim 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 izmenjena kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre. Promene anti-faktor Xa aktivnosti i INR su bile uporedive između ispitanika sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre i zdravih ispitanika.

Apiksaban nije ispitivan kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Pol

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

Etničko poreklo i rasa

Rezultati ispitivanja faze I pokazali su da ne postoji primetna razlika u farmakokinetici apiksabana između ispitanika bele, 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.

Nisu ispitane razlike u farmakokinetičkim svojstvima povezane sa etničkim poreklom i rasom kod pedijatrijskih pacijenata.

Telesna masa

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

Primena apiksabana kod pedijatrijskih pacijenata zasniva se na fiksnom režimu doziranja, određenom na osnovu telesne mase.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

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

Slično, rezultati procene farmakokinetike/farmakodinamike apiksabana kod pedijatrijskih pacijenata pokazuje linearni odnos između koncentracije apiksavana i AXA. To je u skladu sa prethodno dokumentovanim odnosom kod odraslih osoba.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti, embriofetalnog razvoja i juvenilne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Najvažnija zabeležena dejstva u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su u vezi sa farmakodinamskim dejstvom apiksabana na parametre koagulacije 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 osetljivost nekliničkih vrsta u poređenju sa ljudima, pa ekstrapolaciju ovih rezultata na ljude treba tumačiti sa oprezom.

U mleku ženki pacova primećen je visok odnos rapodele leka između mleka i majčine plazme (C_{max} oko 8, vrednost PIK oko 30) verovatno usled aktivnog transporta leka u mleko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

laktoza;
celuloza, mikrokristalna;
kroskarmeloza-natrijum;
natrijum-laurilsulfat;
magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

laktoza, monohidrat;
hipromeloza;
titan-dioksid (E171);
triacetin;
gvožđe-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Alu blister koji sadrži 20 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 20 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

K.S. KIM INTERNATIONAL LTD. PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD – VRAČAR
Krunska 80, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461897 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.