

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Apiksaban Gedeon Richter[®], 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 102,6 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Lek Apiksaban Gedeon Richter, 5 mg, film tablete su ovalne, bikonveksne tablete ružičaste boje, dužine oko 10 mm i širine oko 5 mm, sa utisnutom oznakom „L1“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (engl. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAf) koji imaju jedan ili više faktora rizika kao što su moždani udar u anamnezi ili tranzitorni ishemijski atak (engl. *transient ischaemic attack*, TIA); starost ≥ 75 godina; hipertenzija; dijabetes melitus; simptomatska insuficijencija srca (NYHA kategorija $\geq$ II).

Terapija tromboze dubokih vena (engl. *deep vein thrombosis*, DVT) i plućne embolije (engl. *pulmonary embolism*, PE) i prevencija rekurentne (ponavljajuće) DVT i PE kod odraslih osoba (videti odeljak 4.4 za hemodinamski nestabilne pacijente sa PE).

Pedijatrijska populacija

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

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

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

Preporučena doza apiksabana je 5 mg oralno dva puta dnevno.

Smanjenje doze

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg oralno dva puta dnevno kod pacijenata sa NVAf koji imaju najmanje dve od sledećih karakteristika: starost ≥ 80 godina, telesnu masu ≤ 60 kg ili koncentraciju kreatinina u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l).

Terapiju bi trebalo dugoročno nastaviti.

Terapija DVT, terapija PE i prevencija rekurentne DVT i PE (VTEt) kod odraslih

Preporučena doza apiksabana za terapiju akutne DVT i terapiju PE je 10 mg oralno dva puta dnevno tokom prvih 7 dana, a zatim 5 mg oralno dva puta dnevno. U skladu sa dostupnim medicinskim smernicama, kratko trajanje lečenja (najmanje 3 meseca) treba bazirati na prolaznim faktorima rizika (npr. skorašnja hirurška intervencija, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza apiksabana za prevenciju rekurentne DVT i PE je 2,5 mg oralno dva puta dnevno. Kada je indicirana prevencija rekurentne DVT i PE, treba započeti sa dozom od 2,5 mg dva puta dnevno nakon završenih 6 meseci lečenja apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta dnevno ili nekim drugim antikoagulantom, kao što je navedeno u Tabeli 1 u nastavku (videti i odeljak 5.1).

Tabela 1: Preporuka za doziranje (VTEt)

	Režim doziranja	Maksimalna dnevna doza
Terapija DVT ili PE	10 mg dva puta dnevno tokom prvih 7 dana	20 mg
	zatim 5 mg dva puta dnevno	10 mg
Prevenција rekurentne DVT i/ili PE nakon završetka lečenja DVT ili PE koje je trajalo 6 meseci	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).

Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata

Terapiju apiksabanom kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 28 dana do 18 godina treba započeti nakon najmanje 5 dana inicijalne parenteralne antikoagulacione terapije (videti odeljak 5.1).

Terapija apiksabanom kod pedijatrijskih pacijenata se zasniva na doziranju u odnosu na telesnu masu. Preporučene doze apiksabana kod pedijatrijskih pacijenata čija je telesna masa ≥ 35 kg je prikazana u tabeli 2.

Tabela 2: Preporuka za doziranje kod terapije VTE i prevencije rekurentne VTE kod pedijatrijskih pacijenata čija je telesna masa ≥ 35 kg

	Dani 1-7	Dan 8 i dalje
--	----------	---------------

Telesna masa (kg)	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza
≥ 35	10 mg dva puta dnevno	20 mg	5 mg dva puta dnevno	10 mg

Kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase <35 kg, treba koristiti druge formulacije usklađene u odnosu na telesnu masu.

Na osnovu preporuka za doziranje kod terapije VTE, kod pedijatrijskih pacijenata, trajanje ukupne terapije treba da bude individualno određeno, nakon pažljive procene prednosti terapije u odnosu na rizik od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Propuštena doza kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata

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. Pacijent treba da nastavi sa uzimanjem redovne doze dva puta dnevno, kako je preporučeno, sledećeg dana.

Prelazak na drugu terapiju

Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju lekom Apiksaban Gedeon Richter (i obrnuto) može se sprovesti u vreme kada je planirana sledeća doza (videti odeljak 4.5). Ovi lekovi se ne smeju primenjivati u isto vreme.

Prelazak sa terapije antagonistom vitamina K (VKA) na lek Apiksaban Gedeon Richter

Kada se pacijenti prevode sa terapije antagonistom vitamina K (engl. *vitamin K antagonist*, VKA) na lek Apiksaban Gedeon Richter, treba prekinuti primenu varfarina ili druge VKA terapije i početi terapiju lekom Apiksaban Gedeon Richter kada vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalised ratio*, INR) bude $< 2,0$.

Prelazak sa leka Apiksaban Gedeon Richter na terapiju VKA

Kada pacijenti prelaze sa leka Apiksaban Gedeon Richter na VKA terapiju, treba nastaviti sa primenom leka Apiksaban Gedeon Richter još najmanje 2 dana posle započinjanja VKA terapije. Posle 2 dana istovremene primene leka Apiksaban Gedeon Richter sa VKA terapijom, treba odrediti INR pre sledeće planirane doze leka Apiksaban Gedeon Richter. Istovremenu primenu leka Apiksaban Gedeon Richter i VKA terapije treba nastaviti dok INR ne bude $\geq 2,0$.

Starije osobe

VTET – Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljke 4.4 i 5.2).

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

Oštećenje funkcije bubrega

Odrasli pacijenti

Kod odraslih pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega primenjuju se sledeće preporuke:

- za terapiju tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciju rekurentne DVT i PE (VTet), nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF i koncentracijom kreatinina u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezanim sa starošću ≥ 80 godina ili telesnom masom ≤ 60 kg, potrebno je smanjiti dozu kako je prethodno opisano. Ako nisu prisutni drugi kriterijumi za smanjenje doze (starost, telesna masa), nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Kod odraslih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) primenjuju se sledeće preporuke (videti odeljke 4.4 i 5.2):

- za terapiju tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE) i prevenciju rekurentne DVT i PE (VTet) apiksaban treba primenjivati sa oprezom;
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, pacijenti bi trebalo da primaju manju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno.

Ne postoji kliničko iskustvo kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min ili kod pacijenata koji se podvrgavaju dijalizi, pa se zbog toga primena apiksabana ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Na osnovu podataka o odraslima i ograničenih podataka kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 5.2), nije potrebno prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Apiksaban se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Primena leka Apiksaban Gedeon Richter je kontraindikovana kod pacijenata sa bolešću jetre povezanom 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 treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadijum A ili B). Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti kod kojih su povećane vrednosti enzima jetre alanin aminotransferaze (ALT)/ aspartat aminotransferaze (AST) > 2 puta od gornje granice normalnih vrednosti (GGN) ili kod kojih je vrednost ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Zbog toga bi lek Apiksaban Gedeon Richter trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije (videti odeljke 4.4 i 5.2). Pre uvođenja leka Apiksaban Gedeon Richter potrebno je uraditi testove funkcije jetre.

Apiksaban nije ispitan kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem jetre.

Telesna masa

VTet – Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljke 4.4 i 5.2).

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

Pedijatrijska primena apiksabana zasniva se na režimu fiksne doze prema telesnoj masi (videti odeljak 4.2).

Pol

Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pacijenti koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji (NVAF)

Pacijenti mogu da nastave sa upotrebom apiksabana dok su podvgnuti katetrskoj 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. Kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni antikoagulantima potrebno je pre kardioverzije razmotriti pregled srca snimanjem (npr. transezofagealnom ehokardiografijom [engl. *transesophageal echocardiography*, TEE] ili kompjuterizovanom tomografijom [engl. *computed tomographic scan*, CT]) kako bi se isključilo postojanja tromba u levoj pretkomori, u skladu sa važećim medicinskim smernicama. Pacijenti koji započinju terapiju apiksabanom, moraju primiti dozu apiksabana od 5 mg dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) pre kardioverzije kako bi se obezbedila adekvatna antikoagulacija (videti odeljak 5.1). Doziranje treba smanjiti na 2,5 mg apiksabana koji se daje dva puta dnevno tokom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) ako pacijent ispunjava kriterijume za smanjenje doze (videti prethodno navedene odeljke *Smanjenje doze* i *Oštećenje funkcije bubrega*).

Ako je kardioverzija potrebna pre nego što je moguće da se primeni 5 doza apiksabana, treba dati udarnu dozu od 10 mg, a zatim nastaviti sa 5 mg dva puta dnevno. Doziranje 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 prethodno navedene odeljke *Smanjenje doze* i *Oštećenje funkcije bubrega*). 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 potvrditi da je pacijent uzeo apiksaban kako je propisano. Pri donošenju odluke o započinjanju ili trajanju terapije treba uzeti u obzir preporuke važećih smernica za primenu antikoagulantne terapije kod pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

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

Ograničeno je iskustvo sa apiksabanom u preporučenoj dozi za pacijente sa NVAF kada se koristi u kombinovanoj terapiji sa antitrombotičnim lekovima kod pacijenata sa ACS i /ili koji se podvrgavaju PCI nakon dostizanja hemostaze (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Apiksaban Gedeon Richter kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 28 dana do manje od 18 godina nisu utvrđene u drugim indikacijama osim lečenja venske tromboembolije (VTE) i prevencije rekurentne VTE. Nema dostupnih podataka kod novorođenčadi i za druge indikacije (videti takođe odeljak 5.1). Stoga se lek Apiksaban Gedeon Richter ne preporučuje za upotrebu kod novorođenčadi i pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 28 dana do manje od 18 godina u drugim indikacijama osim lečenja VTE i prevencije rekurentne VTE.

Bezbednost i efikasnost leka Apiksaban Gedeon Richter kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni u indikaciji prevencija tromboembolije. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije su navedeni u odeljku 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primene kod odraslih i pedijatrijske populacije

Oralna upotreba.

Lek Apiksaban Gedeon Richter treba progutati sa vodom, sa hranom ili bez nje.

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tablete leka Apiksaban Gedeon Richter mogu da se izdrobe i suspenduju u vodi ili 5% rastvoru glukoze u vodi, ili u soku od jabuke ili da se pomešaju sa pireom od jabuke i odmah primene oralno (videti odeljak 5.2). Alternativno, tablete leka Apiksaban Gedeon Richter mogu da se izdrobe i suspenduju u 60 ml vode ili 5% rastvoru glukoze u vodi i odmah primene putem nazogastrične sonde (videti odeljak 5.2). Izdrobljene tablete leka Apiksaban Gedeon Richter su stabilne u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke 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.
- Bolest jetre povezana 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 postojeću ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičme, nedavni hirurški zahvat na mozgu, kičmi ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne anomalije.
- Istovremena terapija bilo kojim drugim antikoagulantim lekom, npr. nefrakcionisanim heparinom, heparinima male molekulske mase (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulantima (varfarin, rivaroksaban, dabigatran 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 centralni venski ili arterijski kateter održi otvorenim ili kada se nefrakcionisani heparin daje tokom kateterske ablacije zbog atrijske fibrilacije (videti odeljak 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik od krvarenja

Kao i kod primene drugih antikoagulanasa, pacijente koji uzimaju apiksaban treba pažljivo pratiti da bi se uočili eventualni znaci krvarenja. Preporučuje se da se koristi sa oprezom kod stanja kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja. Primenu apiksabana treba prekinuti ako dođe do teškog krvarenja (videti odeljke 4.8 i 4.9).

Iako kod lečenja apiksabanom nije potrebno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrisani kvantitativni test anti-faktor Xa može biti od koristi u izuzetnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. kod predoziranja i hitnog hirurškog zahvata (videti odeljak 5.1).

Specifično sredstvo za suzbijanje krvarenja (andeksanet alfa) koje antagonizuje farmakodinamski efekat apiksabana dostupno je za odrasle. Međutim, njegova bezbednost i efikasnost nisu utvrđene kod pedijatrijskih pacijenata (videti Sažetak karakteristika leka andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija sveže zamrznute plazme, primena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Međutim, ne postoji kliničko iskustvo sa upotrebom lekova sa 4-faktorskim PCC za suzbijanje krvarenja kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata koji su primali apiksaban.

Interakcije sa drugim lekovima koji utiču na hemostazu

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

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

Neophodan je oprez ukoliko se pacijenti istovremeno leče selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) ili inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), uključujući acetilsalicilnu kiselinu.

Nakon hirurškog zahvata ne preporučuje se istovremena primena drugih inhibitora agregacije trombocita sa apiksabanom (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom i stanjima koja zahtevaju monoterapiju ili dvojni antitrombocitnu terapiju, potrebno je sprovesti pažljivu procenu odnosa potencijalnih koristi i rizika pre kombinovanja takve terapije sa apiksabanom.

U kliničkom ispitivanju pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, istovremena upotreba acetilsalicilne kiseline (ASK) je povećala rizik od velikog krvarenja pri primeni apiksabana sa 1,8% godišnje na 3,4% godišnje, a rizik od krvarenja kod primene varfarina sa 2,7% godišnje na 4,6% godišnje. U ovom kliničkom ispitivanju, upotreba istovremene dvojne antitrombocitne terapije je bila ograničena (2,1%) (videti odeljak 5.1).

Kliničko ispitivanje obuhvatilo je pacijente sa atrijskom fibrilacijom koji boluju od akutnog koronarnog sindroma (ACS) i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) sa predviđenim periodom lečenja inhibitorom receptora P2Y₁₂, sa ili bez ASK, i oralnim antikoagulansom (apiksabanom ili VKA) tokom 6 meseci. Istovremena primena ASK povećala je rizik od velikog krvarenja prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko (engl. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM) kod ispitanika lečenih apiksabanom, sa 16,4 % godišnje na 33,1 % godišnje (videti odeljak 5.1).

U kliničkom ispitivanju kod visokorizičnih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma bez atrijske fibrilacije koji su imali višestruke kardiološke i nekardiološke komorbiditete i koji su primili ASK ili kombinaciju ASK i klopidogrela, prijavljeno je značajno povećanje rizika od velikog krvarenja za apiksaban (5,13% godišnje) u poređenju sa placebom (2,04% godišnje).

U studiji CV185325, nisu prijavljeni klinički značajni slučajevi krvarenja kod 12 pedijatrijskih pacijenata lečenih apiksabanom i ASK ≤ 165 mg dnevno istovremeno.

Upotreba trombolitičkih lekova u terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara

Postoji veoma ograničeno iskustvo sa upotrebom trombolitičkih lekova u terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara kod pacijenata kojima se primenjuje apiksaban (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa protetskim srčanim zaliscima

Bezbednost i efikasnost apiksabana nije ispitana kod pacijenata sa protetskim (veštačkim) srčanim zaliscima sa atrijskom fibrilacijom ili bez nje. Zbog toga se upotreba apiksabana ne preporučuje u tim okolnostima.

Apiksaban nije ispitan kod pedijatrijskih pacijenata sa protetskim srčanim zaliscima; stoga se upotreba apiksabana ne preporučuje.

Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Direktno delujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC) uključujući apiksaban, ne preporučuju se kod pacijenata sa trombozom u anamnezi kojima je dijagnostikovao antifosfolipidni sindrom. Posebno se ne preporučuje kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta 2-glikoprotein I antitela), jer bi kod njih terapija sa DOAC mogla biti povezana sa povećanim stopama rekurentnih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Hirurški zahvat i invazivni postupci

Primenu apiksabana treba prekinuti najmanje 48 sati pre elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnih postupaka sa umerenim ili visokim rizikom od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti verovatnoća klinički značajnog krvarenja ili kod kojih bi rizik od krvarenja bio neprihvatljiv.

Primenu apiksabana treba prekinuti najmanje 24 sata pre elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnih postupaka sa malim rizikom od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se očekuje minimalno krvarenje, krvarenje na mestu koje nije kritično ili koje se može lako kontrolisati.

Ako se hirurški zahvat ili invazivni postupci ne mogu odložiti, potreban je odgovarajući oprez uzimajući u obzir povećani rizik od krvarenja. Taj rizik od krvarenja bi trebalo proceniti u odnosu na hitnost intervencije.

Nakon invazivnog postupka ili hirurškog zahvata, apiksaban treba ponovo uvesti u terapiju što je pre moguće, pod uslovom da klinička situacija to dozvoljava i da je uspostavljena adekvatna hemostaza (za kardioverziju videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji zbog atrijske fibrilacije, terapiju apiksabanom nije potrebno prekinuti (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5).

Privremeni prekid lečenja

Prekid lečenja antikoagulantima, uključujući apiksaban, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog hirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod pacijenata povećava rizik od tromboze. Treba izbegavati propuštanje doze, ali ako je privremena obustava primene apiksabana neophodna iz bilo kog razloga, lečenje treba ponovo uvesti što je pre moguće.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju neuroaksijalnoj anesteziji (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalnoj/epiduralnoj punkciji, a leče se antitrombotičnim lekovima u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija, postoji rizik od nastanka epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili trajne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati ako 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 apiksabana. Rizik se takođe može povećati zbog traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije. Pacijente treba često pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, poremećaj funkcije creva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primeti neurološki problem, neophodna je hitna dijagnoza i terapija. Pre neuroaksijalne intervencije lekar treba da razmotri odnos moguće koristi i rizika kod pacijenata koji su već na terapiji antikoagulantima ili kod pacijenata koji će antikoagulantnu terapiju primati za profilaksu tromboze.

Ne postoji kliničko iskustvo sa upotrebom apiksabana u kombinaciji sa stalnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. 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 pre uklanjanja katetera treba preskočiti bar jednu dozu. Sledeća doza apiksabana može se dati najmanje 5 sati posle uklanjanja katetera. Kao i 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.

Nema dostupnih podataka o vremenu postavljanja ili uklanjanja neuraksijalnog katetera kod pedijatrijskih pacijenata tokom lečenja apiksabanom. U takvim slučajevima, prekinite sa primenom apiksabana i razmotrite kratkotrajni parenteralni antikoagulant.

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa plućnom embolijom (PE) ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Apiksaban se ne preporučuje kao alternativa nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija jer bezbednost i efikasnost apiksabana u tim kliničkim situacijama nisu ustanovljene.

Pacijenti sa aktivnim kancerom

Pacijenti sa aktivnim kancerom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i krvarenja. Kada se razmatra primena apiksabana u terapiji DVT ili PE kod pacijenata sa kancerom, treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Odrasli pacijenti

Ograničeni klinički podaci ukazuju na to 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 i prevenciju rekurentne DVT i PE (VTET), apiksaban treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29ml/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 koncentracijom kreatinina u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezanom sa starošću ≥ 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 ili kod pacijenata koji se podvrgavaju dijalizi, pa se zbog toga primena apiksabana ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pedijatrijski pacijenti

Pedijatrijski pacijenti sa teškim oštećenjem bubrega nisu ispitivani i stoga ne treba da primaju apiksaban (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Stariji pacijenti

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

Takođe, istovremenu primenu apiksabana sa ASK kod starijih pacijenata treba sprovoditi sa oprezom zbog potencijalno većeg 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 apiksabana je kontraindikovana kod pacijenata sa bolešću jetre povezanom 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 treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadijum A ili B) (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre ALT/AST > 2 x GGN ili sa vrednošću ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Zbog toga bi apiksaban trebalo koristiti sa oprezom kod ove populacije (videti odeljak 5.2). Pre početka lečenja apiksabanom treba uraditi testove funkcije jetre.

Apiksaban nije ispitan kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem jetre.

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

Ne preporučuje se upotreba apiksabana kod pacijenata koji su istovremeno na sistemske terapije 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 ako postoje dodatni faktori koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje funkcije bubrega).

Nema dostupnih kliničkih podataka kod pedijatrijskih pacijenata koji istovremeno primaju sistemske terapije jakim inhibitorima CYP 3A4 i P-gp (videti odeljak 4.5).

Interakcija sa induktorima CYP3A4 i P-gp

Istovremena primena apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion) može dovesti do smanjenja izloženosti apiksabanu za ~50%. U kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa atrijskom 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 istovremeno primaju sistemske terapije snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp primenjuju se sledeće preporuke (videti odeljak 4.5):

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

Nema dostupnih kliničkih podataka kod pedijatrijskih pacijenata koji istovremeno primaju sistemske terapije jakim induktorima CYP 3A4 i P-gp (videti odeljak 4.5).

Hirurški zahvat zbog preloma kuka

Kod pacijenata koji se podvrgavaju hirurškom zahvatu zbog preloma kuka nisu sprovedene kliničke studije sa apiksabanom sa ciljem da se proceni efikasnost i bezbednost primene kod tih pacijenata. Zbog toga se primena apiksabana ne preporučuje kod takvih pacijenata.

Laboratorijski parametri

Mehanizam delovanja apiksabana očekivano utiče na rezultate testova koagulacije [npr. protrombinsko vreme (engl. *prothrombin time*, PT), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *activated*

partial thromboplastin time, aPTT)]. Promene uočene u navedenim testovima koagulacije pri primeni uobičajene terapijske doze leka su male i podložne visokom stepenu varijabilnosti (videti odeljak 5.1).

Pomoćne supstance

Lek Apiksaban Gedeon Richter sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da uzimaju ovaj lek. Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. 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 i CYP3A4 i P-gp, dovela je do dvostrukog povećanja srednje vrednosti PIK apiksabana i do povećanja srednje vrednosti C_{max} apiksabana za 1,6 puta.

Ne preporučuje se primena apiksabana kod pacijenata koji istovremeno primaju sistemsku terapiju snažnim inhibitorima i CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir) (videti odeljak 4.4).

Očekuje se da će aktivne supstance koje se ne smatraju snažnim inhibitorima i CYP3A4 i P-gp (npr. amjodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, hinidin, verapamil) u manjoj meri povećati koncentraciju apiksabana u plazmi. Kod istovremene primene sa lekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana. Na primer, primena diltiazema (360 mg jednom dnevno) koji se smatra umerenim CYP3A4 i slabim P-gp inhibitorom, povećala je srednju vrednost PIK apiksabana 1,4 puta, a vrednost C_{max} 1,6 puta. Primena naproksena (jedna doza od 500 mg), koji je inhibitor P-gp ali ne i inhibitor CYP3A4, povećala je srednju vrednost PIK apiksabana 1,5 puta, a vrednost C_{max} 1,6 puta. Klaritromicin (500 mg dva puta dnevno) koji je inhibitor P-gp i snažan inhibitor CYP3A4, povećao je srednju vrednost PIK apiksabana 1,6 puta, a vrednost C_{max} 1,3 puta.

Induktori CYP3A4 i P-gp

Istovremena primena apiksabana sa rifampicinom, snažnim induktorom CYP3A4 i P-gp dovela je do smanjenja srednje vrednosti PIK apiksabana za približno 54%, a vrednost C_{max} za 42%. Istovremena primena apiksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantaron) može takođe dovesti do smanjenih koncentracija apiksabana u plazmi. Pri istovremenoj primeni sa takvim lekovima nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana, međutim kod pacijenata koji istovremeno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp apiksaban treba primenjivati sa oprezom za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVA i za prevenciju rekurentne DVT i PE.

Ne preporučuje se primena apiksabana za terapiju DVT i terapiju PE kod pacijenata koji istovremeno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima i CYP3A4 i P-gp jer efikasnost može biti narušena (videti odeljak 4.4).

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI/SNRI i NSAIL

Zbog povećanog rizika od krvarenja, istovremeno lečenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindikovano, osim u posebnim okolnostima pri promeni antikoagulantne terapije, kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama potrebnim da se centralni venski ili arterijski kateter održi otvorenim, ili kada se nefrakcionisani heparin daje tokom kateterske ablacije zbog atrijske fibrilacije (videti odeljak 4.3).

Posle kombinovane primene enoksaparina (pojedinačna doza od 40 mg) sa apiksabanom (pojedinačna doza od 5 mg) zapaženo je aditivno dejstvo na aktivnost anti-faktora Xa.

Nisu zapažene farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije kada je apiksaban bio primenjen istovremeno sa 325 mg ASK jednom dnevno.

U ispitivanjima faze I, apiksaban primenjen istovremeno sa klopidogetrom (75 mg jednom dnevno) ili sa kombinacijom od 75 mg klopidogetra i 162 mg ASK jednom dnevno, ili sa prasugrelom (u dozi od 60 mg a zatim 10 mg jednom dnevno) nije doveo do značajnog produženja vremena krvarenja ili do dodatne inhibicije agregacije trombocita u poređenju sa primenom antitrombocitnih lekova bez apiksabana. Povećanja vrednosti rezultata testova koagulacije (PT, INR i aPTT) bile su u skladu sa efektima apiksabana kada se primenjuje samostalno.

Primena naproksena (500 mg), inhibitora P-gp, povećala je srednju vrednost PIK apiksabana 1,5 puta, a C_{max} 1,6 puta. Zbog apiksabana su primećena odgovarajuća povećanja vrednosti rezultata testova koagulacije. Nakon istovremene primene apiksabana i naproksena nisu uočene promene u dejstvu naproksena na agregaciju trombocita izazvanu arahidonskom kiselinom ili klinički značajno produženje vremena krvarenja.

Uprkos ovim nalazima, neki pojedinci mogu imati izraženiji farmakodinamski odgovor prilikom istovremene primene antitrombocitnih lekova sa apiksabanom. Istovremenu primenu apiksabana sa SSRI/SNRI ili NSAIL, ASK i/ili inhibitorima receptora P2Y₁₂ treba sprovoditi sa oprezom jer oni 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 i sulfpirazon) ili trombolitičnim lekovima je ograničeno. S obzirom da takvi lekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se primena tih lekova istovremeno sa apiksabanom (videti odeljak 4.4).

U studiji CV185325, nisu prijavljeni klinički značajni slučajevi krvarenja kod 12 pedijatrijskih pacijenata lečenih apiksabanom i $ASA \leq 16$ mg dnevno istovremeno.

Ostali lekovi koji se primenjuju istovremeno

Nisu primećene klinički značajne farmakokinetičke ili farmakodinamske interakcije pri istovremenoj primeni apiksabana sa atenololom ili famotidinom. Istovremena primena apiksabana u dozi od 10 mg sa atenololom u dozi od 100 mg nije imala klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku apiksabana. Nakon primene ova dva leka zajedno, srednja vrednost PIK apiksabana bila je manja za 15%, a C_{max} manja za 18% nego kada se ovi lekovi primenjuju samostalno. Primena apiksabana u dozi od 10 mg sa famotidinom u dozi od 40 mg nije uticala na PIK ili C_{max} apiksabana.

Dejstvo apiksabana na druge lekove

Ispitivanja apiksabana *in vitro* pokazala su da on nema inhibitorno dejstvo na aktivnost CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4 ($IC_{50} > 45$ mikromola) i da ima slabo inhibitorno dejstvo na aktivnost CYP2C19 ($IC_{50} > 20$ mikromola) pri koncentracijama koje su značajno veće od najveće koncentracije u plazmi zabeležene kod pacijenata. Apiksaban nije indukovao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentracijama do 20 mikromola. Zbog toga 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, opisanim u nastavku, 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 uticala na PIK ili C_{max} digoksina. Zbog toga se smatra da apiksaban ne inhibira transport supstrata u kome posreduje P-gp.

Naproksen

Istovremena primena pojedinačne doze apiksabana (10 mg) i naproksena (500 mg), često korišćenog NSAIL, nije uticala 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).

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija nisu sprovedene kod pedijatrije.

Prethodno pomenuti podaci o interakcijama dobijeni su kod odraslih i upozorenja u odeljku 4.4 treba uzeti u obzir kod pedijatrijske populacije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podatka o primeni apiksabana kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao meru opreza, poželjno je izbegavati upotrebu apiksabana tokom trudnoće.

Dojenje

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

Mora se doneti odluka da li da se prekine sa dojenjem ili da se prekine/uzdrži od lečenja apiksabanom uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist lečenja 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 Apiksaban Gedeon Richter nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Kod odsralih, bezbednost apiksabana je ispitana u 4 kliničke studije faze III koje su uključile više od 15000 pacijenata: više od 11000 pacijenata u ispitivanjima NVAF u kojima je prosečna ukupna izloženost bila 1,7 godina i više od 4000 pacijenata u ispitivanjima terapije VTE (VTet) u kojima je prosečna izloženost bila 221 dan (videti odeljak 5.1).

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

U ispitivanjima NVAF, ukupna incidenca neželjenih reakcija povezanih sa krvarenjem pri primeni apiksabana bila je 24,3% u studiji poređenja apiksabana sa varfarinom i 9,6% u studiji poređenja apiksabana sa acetilsalicilnom kiselinom. U studiji poređenja apiksabana sa varfarinom, učestalost velikih gastrointestinalnih krvarenja prema ISTH (uključujući krvarenje u gornjem i donjem delu GI trakta i rektalno krvarenje) pri primeni apiksabana bila je 0,76% godišnje. Pri primeni apiksabana incidenca velikog intraokularnog krvarenja prema ISTH bila je 0,18% godišnje.

U VTet ispitivanjima, ukupna incidenca neželjenih reakcija povezanih sa krvarenjem pri primeni apiksabana bila je 15,6% u studiji poređenja apiksabana sa enoksaparinom/varfarinom i 13,3% u studiji poređenja apiksabana sa placebom (videti odeljak 5.1).

Tabelarna lista neželjenih reakcija

U Tabeli 3 prikazane su neželjene reakcije razvrstane prema klasama sistema organa i učestalosti upotrebom sledeće konvencije: 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 i kod pedijatrijskih pacijenata od 28 dana do < 18 godina starosti za vensku tromboemboliju (VTE) i prevenciju rekurentne VTE.

Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih u Tabeli 3 za pedijatrijske pacijente izvedena je iz studije CV185325, u kojoj su primali apiksaban za lečenje venske tromboembolije (VTE) i prevenciju rekurentne VTE.

Tabela 3: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa NVAF koji imaju jedan ili više faktora rizika (NVAF)	Terapija DVT i PE, i prevencija rekurentne DVT i PE (VTet) kod odraslih pacijenata	Terapija VTE i prevencija rekurentne VTE u pedijatrijskoj populaciji uzrasta od 28 dana do 18 godina
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			
Anemija	Često	Često	Često
Trombocitopenija	Povremeno	Često	Često
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			
Preosetljivost, alergijski edem i anafilaksa	Povremeno	Povremeno	Često [†]
Pruritis	Povremeno	Povremeno*	Često
Angioedem	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			

Krvarenje u mozgu†	Povremeno	Retko	Nepoznato
<i>Poremećaji oka</i>			
Krvarenje u oku (uključujući konjunktivalno krvarenje)	Često	Povremeno	Nepoznato
<i>Vaskularni poremećaji</i>			
Krvarenje, hematom	Često	Često	Često
Hipotenzija (uključujući hipotenziju tokom postupka)	Često	Povremeno	Često
Intraabdominalno krvarenje	Povremeno	Nepoznato	Nepoznato
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			
Epistaksa	Često	Često	Veoma često
Hemoptiza	Povremeno	Povremeno	Nepoznato
Krvarenje u respiratornom traktu	Retko	Retko	Nepoznato
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			
Mučnina	Često	Često	Često
Gastrointestinalno krvarenje	Često	Često	Nepoznato
Hemoroidalno krvarenje	Povremeno	Povremeno	Nepoznato
Krvarenje u ustima	Povremeno	Često	Nepoznato
Hematohezija	Povremeno	Povremeno	Često
Rektalno krvarenje, gingivalno krvarenje	Često	Često	Često
Retroperitonealno krvarenje	Retko	Nepoznato	Nepoznato
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			
Izmenjene vrednosti funkcionalnih testova jetre, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećane vrednosti bilirubina u krvi	Povremeno	Povremeno	Često
Povećane vrednosti gama-glutamilttransferaze	Često	Često	Nepoznato
Povećane vrednosti alanin aminotransferaze	Povremeno	Često	Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Osip na koži	Povremeno	Često	Često

Alopecija	Povremeno	Povremeno	Često
Multiformni eritem	Veoma retko	Nepoznato	Nepoznato
Kožni vaskulitis	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			
Krvarenje u mišić	Retko	Povremeno	Nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			
Hematurija	Često	Često	Često
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			
Neuobičajeno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	Povremeno	Često	Veoma često [§]
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>			
Krvarenje na mestu primene	Povremeno	Povremeno	Nepoznato
<i>Ispitivanja</i>			
Pozitivni test na okultno krvarenje	Povremeno	Povremeno	Nepoznato
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>			
Kontuzija	Često	Često	Često
Krvarenje nakon postupka (uključujući postproceduralni hematoma, krvarenje iz rane, hematoma na mestu punkcije krvnog suda i krvarenje na mestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje na mestu reza (uključujući hematoma na mestu reza), krvarenje tokom hirurškog zahvata	Povremeno	Povremeno	Često
Traumatsko krvarenje	Povremeno	Povremeno	Nepoznato

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

† Termin krvarenje u mozgu obuhvata sva intrakranijalna i intraspinalna krvarenja (tj. hemoragični moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelumu, intraventrikularna ili subduralna krvarenja).

‡ Uključuje anafilaktičku reakciju, preosetljivost na lekove i hipersenzitivnost.

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

Primena apiksabana može biti povezana sa povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kog tkiva ili organa što može izazvati posthemoragičnu anemiju. Znači, simptomi i težina će varirati u zavisnosti od mesta i stepena ili obima krvarenja (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost apiksabana ispitivana je u jednoj kliničkoj studiji faze I i tri kliničke studije faze II/III koje su obuhvatile 970 pacijenata. Od ovih pacijenata, 568 pacijenata je primilo jednu ili više doza apiksabana za

prosečnu ukupnu izloženost od 1, 24, 331 i 80 dana, respektivno (videti odeljak 5.1). Pacijenti su primali doze apiksabana prilagođene telesnoj masi, formulacije apiksabana prilagođene uzrastu.

Ukupno gledano, profil bezbednosti apiksabana kod pedijatrijskih pacijenata od 28 dana do < 18 godina bio je sličan profilu kod odraslih i generalno je bio dosledan u različitim pedijatrijskim starosnim grupama.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pedijatrijskih pacijenata bile su epistaksa i abnormalno vaginalno krvarenje (videti Tabelu 3 za profil neželjenih reakcija i učestalost po indikacijama).

Kod pedijatrijskih pacijenata, epistaksa (veoma česta), abnormalno vaginalno krvarenje (veoma često), preosetljivost i anafilaksa (česta), pruritus (česta), hipotenzija (česta), hematohezija (česta), povećanje aspartat aminotransferaze (česta), alopecija (česta) i postproceduralno krvarenje (česta) su prijavljivani češće u poređenju sa odraslima lečenim apiksabanom, ali u istoj kategoriji učestalosti kao i pedijatrijski pacijenti u grupi standardne nege (*engl. standard of care, SOC*); jedini izuzetak je bilo abnormalno vaginalno krvarenje, koje je prijavljeno kao često u grupi SOC. U svim slučajevima osim jednog, povišenje transaminaza jetre je prijavljeno kod pedijatrijskih pacijenata koji su istovremeno primali hemoterapiju za osnovni malignitet.

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, lečenje se mora prekinuti i ispitati izvor krvarenja. Treba razmotriti započinjanje odgovarajuće terapije, kao što je hirurško uspostavljanje hemostaze ili transfuzija zamrznute sveže plazme ili primena leka za reverziju inhibitora faktora Xa (videti odeljak 4.4).

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, oralno primenjen apiksaban kod zdravih ispitanika u dozama do 50 mg dnevno tokom 3 do 7 dana (25 mg dva puta dnevno 7 dana ili 50 mg jednom dnevno 3 dana) nije izazvao klinički značajne neželjene reakcije.

Kod zdravih ispitanika, primena aktivnog uglja 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze apiksabana od 20 mg, smanjila je srednju vrednost PIK apiksabana za 50% i 27%, respektivno, a nije uticala na C_{max} . Srednja vrednost poluvremena eliminacije apiksabana se smanjila sa 13,4 sata kada je lek primenjen samostalno na 5,3 sata kod primene aktivnog uglja 2 sata nakon apiksabana, odnosno na 4,9 sata kod primene aktivnog uglja 6 sati nakon apiksabana. Zbog toga primena aktivnog uglja može biti od koristi u terapiji predoziranja apiksabanom ili prilikom slučajnog gutanja leka.

Hemodijaliza je smanjila PIK vrednost apiksabana za 14% kod ispitanika u završnoj fazi bubrežne bolesti, nakon oralne primene jedne doze apiksabana od 5 mg. Zbog toga je malo verovatno da će hemodijaliza biti efikasna u lečenju predoziranja apiksabanom.

U situacijama kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje ugrožava život ili je nekontrolisano, dostupan je lek za reverziju dejstva inhibitora faktora Xa kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.4). Može se razmotriti i primena koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrates*, PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamskog dejstva apiksabana, kako je dokazano promenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i dostiglo je početne vrednosti u roku od 4 sata nakon početka primene 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC kod zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva sa primenom 4-faktorskih PCC lekova za zaustavljanje krvarenja kod osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva sa upotrebom rekombinantnog faktora VIIa kod osoba koje primaju apiksaban. Može se razmotriti ponovno doziranje rekombinantnog faktora VIIa uz titraciju doze zavisno od poboljšanja krvarenja.

Specifični agens za suzbijanje farmakodinamskog dejstva (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamički efekat apiksabana nije utvrđen kod pedijatrijske populacije (videti sažetak karakteristika proizvoda andeksanet alfa). Takođe se može razmotriti transfuzija sveže zamrznute plazme, ili primena PCC-a, ili rekombinantnog faktora VIIa.

U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju velikih krvarenja potrebno je razmotriti 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 snažan, reverzibilan, direktan i visoko selektivan inhibitor aktivnog mesta faktora Xa za oralnu primenu. Ne zahteva antitrombin III za antitrombocitnu aktivnost. Apiksaban inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji se vezao za ugruške i aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema direktan uticaj na agregaciju trombocita, ali indirektno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom faktora Xa, apiksaban sprečava stvaranje trombina i nastanak tromba. Pretklinička ispitivanja apiksabana na životinjskim modelima su pokazala antitrombocitnu efikasnost u sprečavanju arterijske i venske tromboze pri dozama kod kojih je očuvana hemostaza.

Farmakodinamsko dejstvo

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), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT). Kod odraslih pacijenata, promene uočene u tim testovima koagulacije pri uobičajenoj terapijskoj dozi su male i podložne visokom stepenu varijabilnosti. Ne preporučuje se za procenu farmakodinamskih dejstava apiksabana. U testu stvaranja trombina, apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina što je mera stvaranja trombina u humanoj plazmi.

Apiksaban takođe pokazuje anti-faktor Xa aktivnost, što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u brojnim komercijalno dostupnim testovima anti-faktor Xa aktivnosti, međutim rezultati se razlikuju u

zavisnosti od testa. Podaci iz kliničkih ispitivanja kod odraslih pacijenata su dostupni samo za *Rotachrom Heparin* hromogeni test. Anti-faktor Xa aktivnost je skoro linearno povezana sa koncentracijom apiksabana u plazmi pa dostiže maksimalne vrednosti u vreme postizanja maksimalnih koncentracija apiksabana u plazmi. Odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i antifaktor Xa aktivnosti je skoro linearan u širokom opsegu doze apiksabana. Rezultati pedijatrijskih studija apiksabana ukazuju da je linearna veza između koncentracije apiksabana i AXA u skladu sa prethodno dokumentovanom vezom kod odraslih. Ovo podržava dokumentovani mehanizam delovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa.

Tabela 4 u nastavku prikazuje predviđenu izloženost u stanju ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju kod odraslih pacijenata. Kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najveće i najmanje koncentracije manja od 1,7 puta. Kod pacijenata koji uzimaju apiksaban za terapiju DVT i PE ili za prevenciju rekurentne DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najveće i najmanje koncentracije manja od 2,2 puta.

Tabela 4: Predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost

	Apiksaban C_{max} (nanogram/ml)	Apiksaban C_{min} (nanogram/ml)	Najveća anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (i.j./ml)	Najmanja anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (i.j./ml)
Medijana [5., 95. percentil]				
<i>Prevencija 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 i prevencija rekurentne 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 se kod lečenja apiksabanom ne zahteva rutinsko praćenje izloženosti, kalibrisani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti od koristi u izuzetnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pomoći u donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja i hitnog hirurškog zahvata.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim studijama apiksabana korišćen je STA[®] tačni anti-Xa apiksaban test. Rezultati ovih studija ukazuju da je linearna veza između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti (AXA) u skladu sa prethodno dokumentovanom vezom kod odraslih. Ovo podržava dokumentovani mehanizam delovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa.

U rasponu telesne mase od 9 do ≥ 35 kg u studiji CV185155, geometrijska sredina (%CV) AXA min i AXA max kretala se između 27,1 (22,2) nanograma/ml i 71,9 (17,3) nanograma/ml, što odgovara geometrijskoj sredini (%CV) Cminss i Cmaxss od 30,3 (22) nanograma/ml i 80,8 (16,8) nanograma/ml. Ekspozicije postignute u ovim AXA opsezima korišćenjem pedijatrijskog režima doziranja bile su uporedive sa onima primećenim kod odraslih koji su primali apiksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno.

U rasponima telesne mase od 6 do ≥ 35 kg u studiji CV185362, geometrijska sredina (%CV) AXA min i AXA max kretala se između 67,1 (30,2) ng/ml i 213 (41,7) ng/ml, što odgovara geometrijskoj sredini (%CV) Cminss i Cmaxss od 71,3 (61,3) ng/ml i 230 (39,5) ng/ml. Ekspozicije postignute u ovim AXA opsezima korišćenjem pedijatrijskog režima doziranja bile su uporedive sa onima primećenim kod odraslih koji su primali apiksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno.

U okviru kategorija telesne mase od 6 do ≥ 35 kg u studiji CV185325, geometrijska srednja vrednost (%CV) AXA min i AXA max kretala se između 47,1 (57,2) nanograma/ml i 146 (40,2) nanograma/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrednosti (%CV) Cminss i Cmaxss od 50 (54,5) nanograma/ml i 144 (36,9) nanograma/ml. Ekspozicije postignute u ovim AXA opsezima korišćenjem pedijatrijskog režima doziranja bile su uporedive sa onima primećenim kod odraslih koji su primali apiksaban u dozi od 5 mg dva puta dnevno.

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

Klinička efikasnost i bezbednost

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

Ukupno 23799 pacijenata je randomizovano u kliničkom programu (ARISTOTLE: apiksaban u poređenju sa varfarinom, AVERROES: apiksaban u poređenju sa ASK) uključujući 11927 pacijenata randomizovanih da primaju apiksaban. Program je osmišljen da bi pokazao efikasnost i bezbednost apiksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVAF) koji imaju još jedan ili više dodatnih faktora rizika, kao što su:

- moždani udar u anamnezi ili tranzitorni ishemijski atak (TIA)
- starost ≥ 75 godina
- hipertenzija
- dijabetes melitus
- simptomatska srčana insuficijencija (NYHA kategorija $\geq$ II)

Ispitivanje ARISTOTLE

U ispitivanju ARISTOTLE, ukupno 18201 pacijent je randomizovan da prima dvostruko slepu terapiju apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno kod odabranih pacijenata [4,7%], videti odeljak 4.2) ili da prima varfarin (ciljni INR opseg 2,0-3,0), a pacijenti su bili izloženi aktivnoj supstanci u studiji u proseku 20 meseci. Srednja vrednost godina je bila 69,1, srednja vrednost CHADS2 skora je bila 2,1, a 18,9% pacijenata je prethodno imalo moždani udar ili TIA.

U ovom ispitivanju apiksaban je ostvario statistički značajnu superiornost u pogledu primarnog parametra praćenja prevencije moždanog udara (hemoragičnog ili ishemijskog) i sistemske embolije u poređenju sa varfarinom (videti Tabelu 5).

Tabela 5: Ishodi efikasnosti kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom u ispitivanju ARISTOTLE

	Apiksaban N=9120 n (%/godina)	Varfarin N=9081 n (%/godina)	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 nespecifičan	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragični	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Sistemska embolija	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Kod pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, medijana procenta vremena provedenog u terapijskom opsegu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2-3) bila je 66%.

Apiksaban je u poređenju sa varfarinom smanjio broj moždanih udara i sistemske embolije pri različitim vrednostima TTR u centru; u najvećem kvartilu TTR u odnosu na centar *hazard ratio* za apiksaban u odnosu na varfarin je bio 0,73 (95% CI, 0,38; 1,40).

Ključni sekundarni parametri praćenja, veliko krvarenje i smrt usled svih uzroka, su ispitani prethodno utvrđenom strategijom hijerarhijskog testiranja da bi se u celosti mogle kontrolisati greške tipa 1 u ispitivanju. Takođe je ostvarena statistički značajna superiornost u ključnim sekundarnim parametrima praćenja kako kod velikog krvarenja tako i kod smrti usled svih uzroka (videti Tabelu 6). Uz poboljšano praćenje INR smanjuju se uočene koristi apiksabana u poređenju sa varfarinom u pogledu smrti usled svih uzroka.

Tabela 6: Sekundarni parametri praćenja kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom u ispitivanju ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9088 n (%/godina)	Varfarin N = 9052 n (%/godina)	Hazard Ratio (95% CI)	p-vrednost
Ishodi krvarenja				
Veliko*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Sa smrtnim ishodom	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)	3,060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Ostali parametri praćenja				
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 je definisano prema kriterijumima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

† Klinički značajno krvarenje koje nije veliko (engl. *Clinically Relevant Non-Major* (CRNM))

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

Rezultati efikasnosti za unapred definisane podgrupe koje su uključile CHADS2 skor, starost, telesnu masu, pol, status funkcije bubrega, prethodni moždani udar ili TIA i dijabetes bili su u skladu sa primarnim rezultatima efikasnosti za celokupnu ispitivanu populaciju u studiji.

Incidenca velikih gastrointestinalnih krvarenja prema ISTH (uključujući krvarenje u gornjem GI, donjem GI i rektalno krvarenje) iznosila je 0,76%/godisnje za apiksaban i 0,86%/godisnje za varfarin.

Rezultati za veliko krvarenje kod unapred određenih podgrupa koje su uključile CHADS2 skor, starost, telesnu masu, pol, status bubrežne funkcije, prethodni moždani udar ili TIA i dijabetes bili su u skladu sa rezultatima za celokupnu ispitivanu populaciju u studiji.

Ispitivanje AVERROES

U ispitivanju AVERROES, 5598 pacijenata koje su istraživači procenili kao neodgovarajuće za primenu VKA, bilo je randomizovano na terapiju apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno kod odabranih pacijenata [6,4%], videti odeljak 4.2) ili na ASK. ASK se davala jednom dnevno u dozi od 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) ili 324 mg (6,6%) prema odluci istraživača. Pacijenti su bili izloženi aktivnoj supstanci u studiji u proseku 14 meseci. Srednja vrednost starosti je bila 69,9 godina, srednja vrednost CHADS2 skora je bila 2,0, a 13,6% pacijenata je prethodno imalo moždani udar ili TIA.

Uobičajeni razlozi zbog kojih VKA terapija u ispitivanju AVERROES nije bila odgovarajuća obuhvatali su nemogućnost/malu verovatnoću određivanja vrednosti INR u zadatim 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 za VKA lečenje (15,0%) i teškoće/očekivane teškoće pri kontaktiranju pacijenta u slučaju hitne promene doze (11,7%).

Ispitivanje AVERROES je rano prekinuto na osnovu preporuke nezavisnog Komiteta za praćenje podataka zbog jasnog dokaza o smanjenju broja moždanih udara i sistemske embolijesa sa prihvatljivim bezbednosnim profilom.

U ispitivanju AVERROES ukupna stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija bila je 1,5% za apiksaban i 1,3% za ASK.

U ovom ispitivanju apiksaban je ostvario statistički značajnu superiornost u pogledu primarnog parametra praćenja prevencije moždanog udara (hemoragičnog, ishemijskog ili nespecifičnog) ili sistemske embolije u poređenju sa ASK (videti Tabelu 7).

Tabela 7: Ključni ishodi efikasnosti kod pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom u ispitivanju AVERROES

	Apiksaban N = 2807 n (%/godina)	ASK N = 2791 n (%/godina)	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, infarkt miokarda ili vaskularna smrt* [†]	132 (4,1)	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 da bi se kontrolisale ukupne greške tipa 1 u ispitivanju.

[†] Sekundarni parametar praćenja.

Nije bilo statistički značajne razlike u incidenci velikog krvarenja između apiksabana i ASK (videti Tabelu 8).

Tabela 8: Slučajevi krvarenja kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom u ispitivanju AVERROES

	Apiksaban N = 2798 n(%/godina)	ASK N = 2780 n(%/godina)	Hazard Ratio (95% CI)	p-vrednost
Veliko*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Sa smrtnim ishodom, 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
Sva krvarenja	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Veliko krvarenje je definisano prema kriterijumima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

[†] Klinički značajno krvarenje koje nije veliko (CRNM)

Pacijenti sa NVAF koji imaju akutni koronarni sindrom (ACS) i/ili se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI)

Ispitivanje AUGUSTUS je otvoreno, randomizovano, kontrolisano ispitivanje sprovedeno prema faktorijskom dizajnu 2 x 2, u kome je učestvovalo 4614 pacijenata sa NVAF koji su imali ACS (43%) i/ili su bili podvrgnuti PCI (56%). Svi pacijenti su primili osnovnu terapiju inhibitorom receptora P2Y₁₂ (klopidogrel: 90,3%) propisanu prema lokalnom standardnom lečenju.

Pacijenti su bili randomizovani do 14 dana nakon ACS i/ili PCI da primaju apiksaban u dozi od 5 mg dva puta na dan (2,5 mg dva puta dnevno ako su ispunjena dva ili više kriterijuma za smanjenje doze; 4,2 % je primilo manju dozu) ili VKA ili ASK (81 mg jednom dnevno) ili placebo. Srednja vrednost starosti je bila 69,9 godina, 94 % randomizovanih pacijenata imalo je CHA₂DS₂-VASc skor > 2, a 47 % imalo je HAS-BLED skor > 3. Kod pacijenata randomizovanih da primaju VKA udeo vremena provedenog u terapijskom opsegu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2-3) iznosio je 56 %, pri čemu je 32 % vremena bilo ispod, TTR a 12 % iznad TTR.

Primarni cilj ispitivanja AUGUSTUS je bio da se proceni bezbednost, a primarni parametar praćenja je bilo veliko krvarenje prema ISTH ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko (CRNM). Prilikom poređenja apiksabana i VKA, veliko krvarenje ili CRNM krvarenje u 6. mesecu prema ISTH (primarni parametar praćenja bezbednosti), javilo se kod 241 (10,5 %) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban i kod 332 (14,7 %) u grupi koja je primala VKA (HR = 0,69, 95 % CI: 0,58; 0,82; dvostrana p < 0,0001 za neinferiornost i p < 0,0001 za superiornost). Za VKA, dodatne analize podgrupa prema vremenu provedenom u terapijskom opsegu (TTR) pokazale su da je najveća stopa krvarenja bila povezana sa najnižim kvartilom TTR. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvećeg kvartila TTR.

Prilikom poređenja ASK i placeba, veliko krvarenje prema ISTH ili CRNM krvarenje u 6. mesecu (primarni parametar praćenja bezbednosti), javilo se kod 367 (16,1 %) pacijenta u grupi koja je primala ASK i kod 204 (9,0 %) pacijenta u grupi koja je primala placebo (HR = 1,88; 95 % CI: 1,58; 2,23; dvostrana p<0,0001).

Konkretno se kod pacijenata lečenih apiksabanom pojavilo veliko ili CRNM krvarenje kod 157 (13,7 %) pacijenata u grupi koja je primala ASK i kod 84 (7,4 %) pacijenta u grupi koja je primala placebo. Kod pacijenta koji su primali VKA se veliko ili CRNM krvarenje pojavilo kod 208 (18,5 %) pacijenta u grupi koja je primala ASK i kod 122 (10,8 %) pacijenta u grupi koja je primala placebo.

Drugi efekti lečenja bili su procenjeni kao sekundarni cilj ispitivanja sa kombinovanim parametrima praćenja.

Prilikom poređenja apiksabana i antagonista vitamina K (VKA) smrtni ishod ili ponovna hospitalizacija (kombinovani parametar praćenja), javili su se kod 541 (23,5%) pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i kod 632 (27,4 %) pacijenta u grupi koja je primala VKA. Smrtni ishod ili ishemijski događaj (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija kao kombinovani parametar praćenja) javili su se kod 170 (7,4 %) pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i kod 182 (7,9 %) pacijenta u grupi koja je primala VKA.

Prilikom poređenja ASK i placeba, smrtni ishod ili ponovna hospitalizacija (kombinovani parametar praćenja) javili su se kod 604 (26,2 %) pacijenta u grupi koja je primala ASK i kod 569 (24,7 %) pacijenata u grupi koja je primala placebo. Smrtni ishod ili ishemijski događaj (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija kao kombinovani parametar praćenja) javili su se kod 163 (7,1 %) pacijenta u grupi koja je primala ASK i kod 189 (8,2 %) pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Otvoreno, multicentrično ispitivanje EMANATE uključilo je 1500 pacijenata koji ili nisu prethodno primali oralnu antikoagulantnu terapiju ili su bili lečeni manje od 48 sati, a bili su planirani za kardioverziju zbog NVAf. Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 da primaju apiksaban ili heparin i/ili VKA radi sprečavanja 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 odabranih pacijenata (videti odeljak 4.2)) ili najmanje dva sata nakon udarne doze od 10 mg (ili udarne doze od 5 mg kod odabranih 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 slučajevi sistemske embolije.

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

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

Terapija DVT, terapija PE i prevencija rekurentne DVT i PE (VTET)

Klinički program (AMPLIFY: apiksaban u poređenju sa enoksaparinom/varfarinom, AMPLIFY-EXT: apiksaban u poređenju sa placebo) je bio osmišljen da bi pokazao efikasnost i bezbednost apiksabana u terapiji DVT i/ili PE (AMPLIFY) i produžene terapije za prevenciju rekurentne DVT i/ili PE nakon antikoagulantne terapije za DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT) koja je trajala 6 do 12 meseci. Oba ispitivanja

su randomizovana, dvostruko slepa, multinacionalna ispitivanja sa paralelnim grupama kod pacijenata sa simptomatskom proksimalnom DVT ili simptomatskom PE. Svi ključni ishodi bezbednosti i efikasnosti su utvrđeni od strane nezavisnog odbora na slepi način.

Ispitivanje AMPLIFY

U ispitivanju AMPLIFY randomizovano je ukupno 5395 pacijenata da primaju apiksaban u dozi od 10 mg oralno dva puta dnevno tokom 7 dana, nakon čega je sledio apiksaban u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno tokom 6 meseci, ili enoksaparin u dozi od 1 mg/kg dva puta dnevno supkutano tokom najmanje 5 dana (do INR $\geq$ 2) i varfarin (ciljni INR opseg 2,0-3,0) oralno tokom 6 meseci.

Srednja vrednost starosti je bila 56,9 godina, a 89,8% randomizovanih pacijenata imalo je neizazvane VTE događaje.

Kod pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, srednja vrednost procenta vremena provedenog u terapijskom opsegu (INR 2,0 – 3,0) bila je 60,9. Apiksaban je pokazao smanjenje broja rekurentne simptomatske VTE ili smrti usled VTE pri različitim vrednostima TTR u centru; u najvećem kvartilu TTR u odnosu na centar, relativni rizik za apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin bio je 0,79 (95% CI, 0,39; 1,61).

U ovom ispitivanju se pokazalo da apiksaban nije bio inferioran u odnosu na enoksaparin/varfarin u pogledu kombinovanog primarnog parametra praćenja utvrđene rekurentne simptomatske VTE (DVT bez smrtnog ishoda ili PE bez smrtnog ishoda) ili smrt usled VTE (videti Tabelu 9).

Tabela 9: Rezultati efikasnosti u ispitivanju AMPLIFY

	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 ili veliko krvarenje	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Neinferiorno u poređenju sa enoksaparinom/varfarinom (p-vrednost < 0,0001)

Efikasnost apiksabana u početnom lečenju VTE bila je dosledna među pacijenatima koji su lečeni zbog PE [relativni rizik 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] ili zbog DVT [relativni rizik 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Efikasnost u podgrupama koje su uključivale starost, pol, indeks telesne mase (BMI), status funkcije bubrega, obim indeksa PE, lokaciju tromba u DVT i prethodnu parenteralnu primenu heparina, bila je generalno dosledna.

Primarni parametar praćenja bezbednosti bio je veliko krvarenje. U ovoj studiji apiksaban je u pogledu primarnog parametra praćenja bezbednosti bio statistički superioran u odnosu na enoksaparin/varfarin. [relativni rizik 0,31; 95% interval pouzdanosti (0,17; 0,55), p-vrednost <0,0001] (videti Tabelu 10).

Tabela 10: Rezultati za krvarenje u ispitivanju AMPLIFY

	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)
Sva krvarenja	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Utvrđenih velikih krvarenja i CRNM krvarenja na bilo kom anatomskom mestu bilo je generalno manje u grupi lečenoj apiksabanom u odnosu na grupu lečenu enoksaparinom/varfarinom. Utvrđeno veliko gastrointestinalno krvarenje prema ISTH javilo se kod 6 (0,2%) pacijenata lečenih apiksabanom i kod 17 (0,6%) pacijenata lečenih enoksaparinom/varfarinom.

Ispitivanje AMPLIFY-EXT

U ispitivanju AMPLIFY-EXT ukupno 2482 pacijenta je bilo randomizovano da prima apiksaban u dozi od 2,5 mg oralno dva puta dnevno, apiksaban u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno ili placebo tokom 12 meseci nakon završetka početne antikoagulantne terapije koja je trajala 6 do 12 meseci. Od toga je 836 pacijenata (33,7%) učestvovalo u ispitivanju AMPLIFY pre uključivanja u ispitivanje AMPLIFY-EXT. Srednja vrednost starosti je bila je 56,7 godina, a 91,7% randomizovanih pacijenata imalo je neizazvane VTE događaje.

U ovoj studiji obe doze apiksabana su bile statistički superiorne u odnosu na placebo u pogledu primarnog parametra praćenja simptomatske, rekurentne VTE (DVT bez smrtnog ishoda ili PE bez smrtnog ishoda) ili smrti usled svih uzroka (videti Tabelu 11).

Tabela 11: Rezultati efikasnosti u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban 2,5 mg (N=840)	Apiksaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Relativni rizik (95% CI)	
	n (%)			Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
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 doprinosi kombinovanom ishodu, prijavljen je samo prvi događaj (npr. ako se kod ispitanika ispoljila DVT i zatim PE, prijavljena je samo DVT)

† Kod pojedinih pacijenata se moglo ispoljiti više od jednog događaja i mogli su biti prikazani u obe klasifikacije.

Efikasnost apiksabana u prevenciji rekurencije VTE se održala u podgrupama koje su uključivale starost, pol, BMI i status bubrežne funkcije.

Primarni parametar praćenja bezbednosti bio je veliko krvarenje tokom perioda terapije. U ovom ispitivanju incidenca velikog krvarenja pri primeni obe doze apiksabana nije se statistički razlikovala od placeba. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenci velikog krvarenja + CRNM krvarenja, malog krvarenja i svih krvarenja između grupe koja je lečena apiksabanom u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno i grupe koja je primala placebo (videti Tabelu 12).

Tabela 12: Rezultati za krvarenje u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativni rizik (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
		n (%)			
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)
Sva krvarenja	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Veliko gastrointestinalno krvarenje utvrđeno prema ISTH javilo se kod 1 (0,1%) pacijenta lečenog apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta dnevno, ni kod jednog pacijenta u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno i kod 1 (0,1%) pacijenta koji je primao placebo.

Pedijatrijska populacija

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

Studija CV185325 bila je randomizovana, aktivno kontrolisana, otvorena, multicentrična studija apiksabana za lečenje VTE kod pedijatrijskih pacijenata. Ova deskriptivna studija efikasnosti i bezbednosti obuhvatila je 217 pedijatrijskih pacijenata; kojima je bila potrebna antikoagulantna terapija za VTE i prevencija rekurentne VTE; 137 pacijenata u starosnoj grupi 1 (12 do < 18 godina), 44 pacijenta u starosnoj grupi 2 (2 do < 12 godina), 32 pacijenta u starosnoj grupi 3 (28 dana do < 2 godine) i 4 pacijenta u starosnoj grupi 4 (od rođenja do < 28 dana). Indeks VTE je potvrđen snimanjem i nezavisno je procenjen. Pre randomizacije, pacijenti su lečeni standardnom antikoagulantnom terapijom (SOK) do 14 dana (prosečno (SD) trajanje lečenja SOK antikoagulantnom terapijom pre početka ispitivanog leka bilo je 4,8 (2,5) dana, a 92,3% pacijenata je započelo lečenje ≤ 7 dana). Pacijenti su randomizovani u odnosu 2:1 kako bi primali formulaciju apiksabana prilagođenu uzrastu (doze prilagođene telesnoj masi,

ekvivalentnu udarnoj dozi od 10 mg dva puta dnevno tokom 7 dana, nakon čega sledi 5 mg dva puta dnevno kod odraslih) ili SOK. Za pacijente od 2 do < 18 godina, SOK se sastojao od niskomolekularnog heparina (NMH), nefrakcionisanih heparina (UFH) ili antagonista vitamina K (VKA). Za pacijente od 28 dana do < 2 godine, SOK će biti ograničen na heparine (NFH ili NMH). Glavna faza lečenja trajala je 42 do 84 dana za pacijente starosti < 2 godine i 84 dana za pacijente uzrasta > 2 godine. Pacijenti uzrasta od 28 dana do < 18 godina koji su randomizovani da primaju apiksaban imali su mogućnost da nastave lečenje apiksabanom dodatnih 6 do 12 nedelja u fazi nastavka studije.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je zbir svih slikom potvrđenih i procenjenih simptomatskih i asimptomatskih rekurentnih venskih tromboembolija (VTE) i smrtnih slučajeva povezanih sa VTE. Nijedan pacijent ni u jednoj grupi lečenja nije imao smrtni slučaj povezan sa VTE. Ukupno 4 (2,8%) pacijenata u grupi sa apiksabanom i 2 (2,8%) pacijenta u grupi sa standardnim lečenjem (SOC) imala su najmanje 1 procenjeni simptomatski ili asimptomatski rekurentni VTE događaj.

Medijana obima izloženosti kod 143 lečena pacijenta u grupi sa apiksabanom bila je 84 dana. Izloženost je prešla 84 dana kod 67 (46,9%) pacijenata. Primarni parametar praćenja bezbednosti, koji je bio kompozitan i obuhvatao veliko i klinički značajno krvarenje koje nije veliko (CRNM) *Clinically Relevant Non-Major* primećen je kod 2 (1,4%) pacijenata na apiksabanu u odnosu na 1 (1,4%) pacijenta na standardnoj oralnoj terapiji (SOC), sa RR od 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). U svim slučajevima, ovo se odnosilo na CNNM krvarenje. Manje krvarenje je prijavljeno kod 51 (35,7%) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban i 21 (29,6%) pacijenta u grupi koja je primala SOS, sa RR od 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

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

Klinički značajno krvarenje (CRNM) koje nije veliko je definisano kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili oba od sledećih kriterijuma: (i) očigledno krvarenje za koje se primenjuju derivati krvi, a koje se ne može direktno pripisati osnovnom medicinskom stanju ispitanika i (ii) krvarenje koje zahteva medicinsku ili hiruršku intervenciju radi obnavljanja hemostaze, osim u operacionoj sali.

Manje krvarenje je definisano kao svaki očigledan ili makroskopski dokaz krvarenja koji ne ispunjava gore navedene kriterijume ni za veliko krvarenje ni za klinički relevantno, neveliko krvarenje. Menstrualno krvarenje je klasifikovano kao manje krvarenje, a ne kao klinički relevantno neveliko.

Kod 53 pacijenta koji su ušli u fazu produženja ispitivanja i lečeni apiksabanom, nije prijavljen nijedan slučaj simptomatske i asimptomatske rekurentne VTE ili smrtnosti povezane sa VTE. Ni kod jednog pacijenta uključenog u fazu produženja ispitivanja nije se pojavio utvrđeni događaj velikog krvarenja ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. Osam (8/53; 15,1%) pacijenata u fazi produženja je doživelo manje krvarenje.

U grupi sa apiksabanom dogodila su se 3 smrtna slučaja i 1 smrtni ishod u SOC grupi, a istraživač je sve procenio kao nepovezane sa lečenjem. Nijedan od ovih smrtnih slučajeva nije bio posledica VTE ili krvarenja prema proceni koju je izvršio nezavisni odbor za procenu događaja.

Baza podataka o bezbednosti primene apiksabana kod pedijatrijskih pacijenata zasniva se na studiji CV185325 za lečenje VTE i prevenciju rekurentne VTE, dopunjenoj studijom PREVAPIX-ALL i studijom SAXOPHONE o primarnoj profilaksi VTE, i studijom jednokratne doze CV185118. Ona obuhvata 970 pedijatrijskih pacijenata, od kojih je 568 primalo apiksaban.

Ne postoji odobrena pedijatrijska indikacija za primarnu profilaksu venske tromboembolije (VTE).

Prevenција VTE kod pedijatrijskih pacijenata sa akutnom limfoblastnom leukemijom ili limfoblastnim limfomom (engl. acute lymphoblastic leukaemia, ALL; lymphoblastic lymphoma, LL)

U ispitivanju PREVAPIX-ALL, ukupno 512 pacijenata uzrasta ≥ 1 do < 18 godina sa novodijagnostikovanom ALL ili LL, koji su bili podvrgnuti indukcionoj hemioterapiji uključujući asparaginazu putem trajnog uređaja za centralni venski pristup, (centralni venski kateter), randomizovani su u odnosu 1:1 na otvorenu primenu trombopofilakse sa apiksabanom ili na standardnu terapiju (bez sistemske antikoagulacije). Apiksaban je primenjivan prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema kategoriji telesne mase koji je namenjen da izazove izloženost uporedivu sa onom uočenom kod odraslih koji su primali apiksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno (videti Tabelu 13). Apiksaban je primenjen u obliku tablete od 2,5 mg, tablete od 0,5 mg ili u obliku oralnog rastvora od 0,4 mg/ml. Medijana trajanja izloženosti u grupi koja je primala apiksaban je bila 25 dana.

Tabela 13: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL

Raspon telesne mase	Režim 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 bio je kombinacija utvrđene simptomatske i asimptomatske duboke venske tromboze bez smrtnog ishoda, plućne embolije, tromboze cerebralnog venskog sinusa i smrtnog ishoda povezanog sa venskom tromboembolijom. Incidenca događaja kod primarnog parametra praćenja efikasnosti bila 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 postiglo značajnost.

Parametri praćenja bezbednosti su utvrđeni prema ISTH kriterijumima. Veliko krvarenje (primarni parametar praćenja bezbednosti) javilo se kod 0,8% pacijenata u svakoj terapijskoj grupi. CRNM krvarenje se javilo 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 slučaj CRNM krvarenja koji je doprineo terapijskoj razlici bila je epistaksa blagog do umerenog intenziteta. Slučajevi malog krvarenja javili 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 (TE) kod pedijatrijskih pacijenata sa urođenom ili stečenom bolešću srca

SAKSOPHONE je bilo otvoreno, multicentrično uporedno ispitivanje sa pacijentima uzrasta od 28 dana do < 18 godina sa urođenom ili stečenom bolešću srca kojima je bila potrebna antikoagulaciona terapija i koji su randomizovani u odnosu 2:1. Pacijenti su primali ili apiksaban ili standardnu terapiju trombopofilakse sa antagonistom vitamina K ili heparinom male molekularne mase. Apiksaban je primenjivan prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema kategoriji telesne mase koji je namenjen da izazove izloženost uporedivu sa onom uočenom kod odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dva puta dnevno (videti Tabelu 14). Apiksaban je korišćen u obliku tablete od 5 mg, tablete od 0,5 mg ili u obliku oralnog rastvora od 0,4 mg/ml. Srednja vrednost trajanja izloženosti u grupi koja je primala apiksaban bila je 331 dan.

Tabela 14: Doziranje apiksabana u ispitivanju SAXOPHONE

Opseg telesne mase	Režim 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

Kombinacija velikog i CRNM krvarenja utvrđenih prema ISTH (primarni parametar praćenja bezbednosti), pojavila se kod 1 (0,8%) od 126 pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i kod 3 (4,8%) od 62 pacijenta u grupi koja je primala standardnu terapiju. Utvrđeno veliko krvarenje, CNRM krvarenje i svi slučajevi krvarenja (sekundarni parametri praćenja bezbednosti) bili su slične incidence u obe terapijske grupe. Prekid primene leka zbog neželjenog događaja, nepodnošljivosti ili krvarenja (sekundarni parametar praćenja bezbednosti) prijavljen je kod 7 (5,6%) ispitanika u grupi koja je primala apiksaban i 1 (1,6%) ispitanika u grupi koja je primala standardnu terapiju. Nijedan pacijent u obe terapijske grupe nije imao tromboembolijski događaj. Nije bilo smrtnih ishoda ni u jednoj terapijskoj grupi.

Ovo ispitivanje je bilo prospektivno dizajnirano radi opisivanja efikasnosti i bezbednosti primene jer je u ovoj populaciji očekivana mala incidenca tromboembolije i slučajeva krvarenja. Zbog uočene male incidence tromboembolije u ovom ispitivanju, nije se mogla utvrditi konačna procena odnosa rizika i koristi.

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu dostavljanja rezultata studija za lečenje venske tromboembolije referentnim lekom koji sadrži apiksaban kod jedne ili više podskupova pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod odraslih pacijenata, apsolutna bioraspoloživost apiksabana je približno 50% za doze do 10 mg. Apiksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom (C_{max}) koja se postiže 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete. Uzimanje leka sa

hranom ne utiče na vrednosti PIK ili C_{max} apiksabana pri dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzeti sa hranom ili bez nje.

Pri oralnim dozama do 10 mg, apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku se povećanjem izloženosti proporcionalno dozi. Pri dozama ≥ 25 mg, resorpcija apiksabana je ograničena brzinom rastvaranja leka iz tablete što smanjuje bioraspoloživost. Parametri izloženosti apiksabanu pokazuju malu do umerenu varijabilnost koja se odražava u obliku intraindividualne varijabilnosti od ~20% CV i interindividualne varijabilnosti od ~30% CV.

Nakon oralne primene 10 mg apiksabana u obliku 2 izdrobljene tablete od 5 mg suspendovane u 30 ml vode, izloženost je bila uporediva sa izloženošću nakon oralne primene 2 cele tablete od 5 mg. Nakon oralne primene 10 mg apiksabana u obliku 2 izdrobljene tablete od 5 mg sa 30 g pirea od jabuka, vrednosti C_{max} i PIK bile su manje za 21% i 16% u poređenju sa primenom dve cele tablete od 5 mg. Smanjenje izloženosti se ne smatra klinički značajnim.

Nakon primene izdrobljene tablete apiksabana od 5 mg suspendovane u 60 ml 5% rastvora glukoze u vodi i primenjene putem nazogastrične sonde, izloženost je bila 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 predvidljivi farmakokinetički profil apiksabana proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti dobijeni u sprovedenim ispitivanjima su primenljivi za manje doze apiksabana.

Pedijatrijska populacija

Apiksaban se brzo apsorbuje, dostižući maksimalnu koncentraciju (C_{max}) približno 2 sata nakon primene jedne doze.

Distribucija

Kod odraslih pacijenata, vezivanje za proteine plazme kod ljudi je približno 87%. Volumen distribucije (V_{ss}) je približno 21 litara.

Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban ima nekoliko puteva eliminacije. Kod odraslih ljudi se približno 25% primenjene doze apiksabana pronalazi u obliku metabolita, uglavnom u fecesu. Izlučivanje apiksabana putem bubrega čini približno 27% ukupnog klirensa. U kliničkim ispitivanjima je primećeno dodatno izlučivanje putem žuči, a u prekliničkim ispitivanjima je primećeno direktno izlučivanje putem creva.

Kod odraslih, apiksaban ima ukupni klirens od oko 3,3 l/h i poluvreme eliminacije od približno 12 sati. U pedijatriji, apiksaban ima ukupan prividni klirens od oko 3,0 l/h.

O-demetilacija i hidroksilacija na 3-oksopiperidinilskom delu su glavna mesta biotransformacije. Apiksaban se uglavnom metaboliše preko CYP3A4/5 uz manje doprinose CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Nepromenjen apiksaban je najvažnija komponenta aktivne supstance u humanoј plazmi u kojoj nema aktivnih cirkulišućih metabolita. Apiksaban je supstrat transportnih proteina, P-gp i proteina rezistencije kancera dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Nema dostupnih podataka o vezivanju apiksabana za proteine plazme specifičnih za pedijatrijsku populaciju.

Starije osobe

Stariji pacijenti (65 godina i više) imali su veće koncentracije apiksabana u plazmi nego mlađi pacijenti, sa srednjim vrednostima PIK koje su bile približno veće za 32%, dok nije bilo razlike u vrednosti C_{max} .

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega nije uticalo na maksimalnu koncentraciju apiksabana. Merenjem klirensa kreatinina je utvrđeno povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem funkcije bubrega. 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 za 16, 29 i 44 %, redom, u poređenju sa osobama sa normalnim klirensom kreatinina. Oštećenje funkcije bubrega nije imalo primetan 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% pri primeni jedne doze apiksabana od 5 mg neposredno nakon hemodijalize u poređenju sa vrednostima zapaženim kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega. Hemodijaliza započeta dva sata nakon primene jedne doze apiksabana od 5 mg smanjila je PIK vrednost apiksabana za 14% kod tih ispitanika u

terminalnoj fazi bubrežne bolesti, što odgovara klirensu apiksabana kod dijalize od 18 ml/min. Zbog toga je malo verovatno da bi hemodijaliza bila efikasna u lečenju predoziranja apiksabanom.

Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ≥ 2 godine, teško oštećenje funkcije bubrega definiše se kao procenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) manja od 30 ml/min/1,73 m² telesne površine (BSA). U studiji CV185325, kod pacijenata mlađih od 2 godine, pragovi koji definišu teško oštećenje bubrega prema polu i postnatalnoj starosti sumirani su u Tabeli 15 u nastavku; svaki odgovara eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA za pacijente uzrasta ≥ 2 godine.

Tabela 15: Pragovi podobnosti za eGFR za studiju CV185325

Postnatalna starost (pol)	GFR referentni opseg (ml/min/1.73 m ²)	Prag podobnosti za eGFR*
1 nedelja (muški i ženski)	41 ± 15	≥ 8
2–8 nedelja (muški i ženski)	66 ± 25	≥ 12
> 8 nedelja < 2 godine (muški i ženski)	96 ± 22	≥ 22
2–12 godina (muški i ženski)	133 ± 27	≥ 30
13–17 godina (muški)	140 ± 30	≥ 30
13–17 godina (ženski)	126 ± 22	≥ 30

*Prag podobnosti za učešće u studiji CV185325, gde je procenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) izračunata prema ažuriranoj Švarcovej jednačini za pacijente (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Ovaj prag po protokolu odgovarao je eGFR ispod kojeg se smatralo da potencijalni pacijent ima „neadekvatnu bubrežnu funkciju“ koja je isključivala učešće u studiji CV185325. Svaki prag je definisan kao eGFR < 30% od 1 standardne devijacije (SD) ispod referentnog opsega GFR za starost i pol. Pragovne vrednosti za pacijente mlađe od 2 godine odgovaraju eGFR < 30 ml/min/1,73 m², konvencionalnoj definiciji teške bubrežne insuficijencije kod pacijenata starijih od 2 godine.

Pedijatrijski pacijenti sa brzinom glomerularne filtracije ≤ 55 ml/min/1,73 m² nisu učestvovali u studiji CV185325, iako su oni sa blagim do umerenim stepenom oštećenja bubrega (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² BSA) bili podobni. Na osnovu podataka o odraslima i ograničenih podataka kod svih pedijatrijskih pacijenata lečenih apiksabanom, nije potrebno prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega. Apiksaban se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju u kome je upoređivano 8 ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre, Child-Pugh stadijum A - skor 5 (n = 6) i skor 6 (n = 2) i 8 ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, Child-Pugh stadijum B, skor 7 (n = 6) i skor 8 (n = 2) sa 16 zdravih kontrolnih ispitanika, utvrđeno je da se farmakokinetika i farmakodinamika jedne doze od 5 mg apiksabana nisu promenile 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 ispitan kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem jetre.

Pol

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

Razlike u farmakokinetičkim svojstvima između polova nisu proučavane kod pedijatrijskih pacijenata.

Etničko poreklo i rasna pripadnost

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

Razlike u farmakokinetičkim svojstvima u vezi sa etničkim poreklom i rasom nisu proučavane 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 bila povezana sa približno 30% manjom izloženošću, a telesna masa < 50 kg sa približno 30% većom izloženošću.

Primena apiksabana kod pedijatrijskih pacijenata zasniva se na režimu fiksne doze prema telesnoj masi.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

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

Slično tome, rezultati pedijatrijske farmakokinetičke/farmakodinamske procene apiksabana ukazuju na linearnu vezu između koncentracije apiksabana i AXA. Ovo je u skladu sa prethodno dokumentovanom vezom kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, plodnosti i embrio-fetalnog razvoja i juvenilne toksičnosti, ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Najvažniji primećeni efekti u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su oni koji su povezani sa farmakodinamskim delovanjem apiksabana na parametre koagulacije krvi. U studijama toksičnosti nije utvrđena tendencija ka povećanju krvarenja. Međutim, moguće je da je to posledica manje osetljivosti životinjskih vrsta korišćenih u pretkliničkim ispitivanjima u poređenju sa ljudima, pa te rezultate treba tumačiti sa oprezom prilikom ekstrapolacije na ljude.

U mleku ženki pacova, pronađen je visok odnos koncentracije leka između mleka i plazme majke (odnos za C_{max} oko 8, za PIK oko 30), verovatno zbog aktivnog transporta u mleko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna (tip 102) (E460);

laktoza;

kroskarmeloza-natrijum;

natrijum-laurilsulfat;
magnezijum-stearat (E470b).

Film (omotač) tablete:

Opadry II Pink 32K240067:
hipromeloza 15 mPas (E464);
laktoza, monohidrat;
titan-dioksid (E171);
triacetin;
gvožđe-oksidi, crveni (E172).

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

2 godine

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od providne PVC/PE/PVdC i srebrne aluminijumske folije (providni PVC/PE/PVdC-aluminijumski blister).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 20 film tableta (ukupno 60 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

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT.
Vladimira Popovića 6, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000888238 2024

9. DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

15.04.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April 2026.