SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Apinid, 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 od 5 mg sadrži 104,4 mg laktoze (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta).

Ružičaste, ovalne film tablete veličine oko 10,0 mm x 5,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1.Terapijske indikacije

Prevencija 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 preležani moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (engl. *transient ischaemic attack*, TIA); starosno doba ≥ 75 godina; hipertenzija; dijabetes melitus; simptomatska srčana insuficijencija (NYHA klasa ≥ II).

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Prevencija 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 i koji imaju najmanje dve od sledećih karakteristika: starosno doba ≥ 80 godina, telesna masa ≤ 60 kg ili koncentracija kreatinina u serumu ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromola/l).
Terapiju bi trebalo dugoročno nastaviti.

Terapija DVT, terapija PE i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt)
Preporučena doza apiksabana za terapiju akutne DVT i terapiju PE je 10 mg dva puta dnevno oralno tokom prvih 7 dana, a zatim 5 mg dva puta dnevno oralno. Prema dostupnim medicinskim vodičima, kratkotrajnu terapiju (najmanje 3 meseca) treba preporučiti na osnovu prolaznih faktora rizika (npr. skorašnja hirurška intervencija, trauma, imobilizacija).

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

Tabela 1: Preporučeno doziranje (VTEt)

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

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

Propuštena doza
U slučaju propuštene doze, pacijent treba odmah da uzme lek Apinid i potom nastavi sa uzimanjem leka dva puta dnevno kao i ranije.

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

Prelazak sa terapije antagonistom vitamina K (VKA) na lek Apinid
Kada pacijenti prelaze sa terapije antagonistom vitamina K (engl. *vitamin K antagonist*, VKA) na lek Apinid, treba prestati sa uzimanjem varfarina ili druge VKA terapije i početi sa uzimanjem leka Apinid kada je vrednost internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalised ratio*, INR) < 2,0.

Prelazak sa leka Apinid na terapiju antagonistom vitamina K (VKA)
Kada pacijenti prelaze sa leka Apinid na terapiju antagonistom vitamina K, treba nastaviti sa primenom leka Apinid još najmanje dva dana posle započinjanja VKA terapije. Posle dva dana istovremene primene leka Apinid sa antagonistom vitamina K, treba odrediti INR pre sledeće planirane doze leka Apinid, a zatim nastaviti sa istovremenom primenom leka Apinid i antagonista vitamina K dok INR ne dostigne vrednosti ≥ 2,0.

Stariji pacijenti
Terapija VTE (VTEt) – Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.4 i 5.2).

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

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega, treba primeniti sledeće preporuke:
- za terapiju tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt), nije neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF sa koncentracijom kreatinina u serumu ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromola/l) i starosnom dobi ≥ 80 godina ili telesnom masom ≤ 60 kg, neophodno je smanjiti dozu, kao što je prethodno navedeno. U slučaju odsustva drugih kriterijuma za smanjenje doze (godine, telesna masa), nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Kod 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), kao i prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt), apiksaban treba primenjivati sa oprezom;
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, pacijenti treba da primaju manju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno.

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

Oštećenje funkcije jetre

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

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

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

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre alanin aminotransferaza (ALT)/ aspartat aminotransferaza (AST) > 2 puta od gornje granice normalnih vrednosti ili sa vrednostima ukupnog bilirubina ≥ 1,5 puta od gornje granice normalnih vrednosti nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje. Zbog toga lek Apinid treba koristiti sa oprezom kod ove populacije (videti odeljke 4.4 i 5.2). Pre uključivanja leka Apinid treba uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre.

Telesna masa
VTEt – Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.4 i 5.2).
NVAF – Nije potrebno prilagođavanje doze, osim u slučaju kada su ispunjeni kriterijumi za smanjenje doze (videti deo *Smanjenje doze* na početku odeljka 4.2).

Pol
Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pacijenti koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji (NVAF)
Pacijenti mogu da nastave s primenom apiksabana dok su podvrgnuti kateterskoj ablaciji (videti delove 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 prethodno nisu bili lečeni antikoagulansima potrebno je pre kardioverzije razmotriti primenu postupka snimanja (npr. transezofagealna ehokardiografija (engl. *transesophageal echocardiography*, TEE) ili kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomographic scan*, CT)) radi isključenja postojanja tromba u levoj pretkomori, u skladu s važećim medicinskim smernicama.

Pacijentima koji započinju terapiju apiksabanom treba primeniti dozu 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). Režim doziranja treba smanjiti na dozu od 2,5 mg apiksabana koja se primenjuje 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 pet doza apiksabana, potrebno je dati udarnu dozu od 10 mg, a zatim nastaviti sa 5 mg dva puta dnevno. Režim doziranja treba smanjiti na udarnu dozu od 5 mg, a zatim nastaviti sa 2,5 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za smanjenje doze (videti odeljke *Smanjenje doze* i *Oštećenje funkcije bubrega* u prethodnom tekstu). Udarnu dozu je potrebno dati pacijentima najmanje dva sata pre kardioverzije (videti odeljak 5.1).

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

Pacijenti sa NVAF-om i akutnim koronarnim sindromom (engl. acute coronary syndrome, ACS) i/ili perkutanom koronarnom intervencijom (engl. percutaneous coronary intervention, PCI)

Iskustvo lečenja apiksabanom je ograničeno kada se primenjuje u preporučenoj dozi za pacijente s NVAF-om u kombinaciji sa antitrombocitnim lekovima kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i/ili se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji nakon što je postignuta hemostaza (videti delove 4.4, 5.1).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost primene leka Apinid kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije navedeni su u odeljku 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primene

Oralna upotreba.
Lek Apinid bi trebalo progutati sa dovoljnom količinom vode, uz obrok ili nezavisno od njega.

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tablete leka Apinid mogu da se usitne i suspenduju u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke ili da se pomešaju sa kašom od jabuke i odmah oralno primene (videti odeljak 5.2). Alternativno, tablete leka Apinid mogu da se usitne i suspenduju u 60 ml vode ili 5% rastvoru glukoze u vodi i odmah da se primene putem nazogastrične sonde (videti odeljak 5.2). Nakon upotrebe, nazogastričnu sondu treba isprati sa 10 ml vode.
Usitnjene tablete leka Apinid su stabilne u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke, i kaši od jabuke do 4 sata.

4.3 Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Aktivno klinički značajno krvarenje.
- Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (videti odeljak 5.2).
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. To može da uključi postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisustvo malignih neoplazmi sa velikim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičme, nedavnu hiruršku intervenciju na mozgu, kičmi ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne anomalije.
- Istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulantim lekom, npr. nefrakcionisanim heparinom, heparinima male molekulske mase (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, dabigatran itd.) osim u specifičnom slučaju prelaska sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju (videti odeljak 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama potrebnim da se održi otvoren centralni venski ili arterijski kateter ili kada se nefrakcioni heparin daje tokom kateterkse ablacije zbog atrijalne fibrilacije (videti odeljke 4.4 i 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik od krvarenja
Kao i kod drugih antikoagulantnih lekova, pacijente koji uzimaju apiksaban treba pažljivo pratiti da bi se uočili eventualni znaci krvarenja. Preporučuje se da se koristi sa oprezom kod stanja sa povećanim rizikom od krvarenja. Primenu apiksabana treba prekinuti ako dođe do teškog krvarenja (videti odeljke 4.8 i 4.9).

Iako nije potrebno rutinsko praćenje izloženosti apiksabanu, kalibrisana kvantitativna analiza anti-faktora Xa može biti od koristi u izuzetnim situacijama kada podatak o izloženosti leku može pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. kod predoziranja i hitne hirurške intervencije (videti odeljak 5.1).

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

Interakcije sa drugim lekovima koji utiču na hemostazu
Zbog povećanog rizika od krvarenja, istovremena terapija sa drugim antikoagulansima je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena 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 (SSRI) ili inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), uključujući i acetilsalicilnu kiselinu (engl. *acetylsalicylic acid* - ASA).

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

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

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

Kliničko ispitivanje obuhvatilo je pacijente sa atrijalnom fibrilacijom sa akutnim koronarnim sindromom i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji i sa predviđenim periodom lečenja inhibitorom receptora P2Y12, sa ili bez ASA, i peroralnim antikoagulansom (apiksabanom ili antagonistom vitamina K) tokom 6 meseci. Istovremena primena ASA 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 visokorizičnih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma bez atrijalne fibrilacije, koji su imali višestruke kardiološke i nekardiološke komorbiditete, a koji su primili ASA ili kombinaciju ASA i klopidogrela, zabeleženo je značajno povećanje rizika od velikog krvarenja za apiksaban (5,13% godišnje) u poređenju sa placebom (2,04% godišnje) prema kriterijumima Međunarodnog udruženja za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* - ISTH).

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

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

Pacijenti s antifosfolipidnim sindromom
Direktno delujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući apiksaban, ne preporučuju se pacijentima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnostikovan im je antifosfolipidni sindrom. Naročito se ne preporučuju kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela i anti-beta2-glikoprotein-I antitela), kod kojih bi lečenje direktno delujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano sa povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u poređenju sa terapijom antagonistima vitamina K.

Hirurške i invazivne procedure
Primenu apiksabana treba prekinuti najmanje 48 sati pre elektivnih hirurških ili invazivnih procedura sa umerenim ili visokim rizikom od krvarenja što podrazumeva intervencije za koje se ne može isključiti verovatnoća od klinički značajnog krvarenja ili za koje bi rizik od krvarenja bio neprihvatljiv.

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

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

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

Kod pacijenata koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji zbog atrijalne fibrilacije nije potrebno prekidati lečenje apiksabanom (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5).

Privremeni prestanak primene
Prestanak primene antikoagulansa, uključujući apiksaban, kod aktivnog krvarenja, elektivne operacije ili invazivnih procedura, dovodi pacijente do povećanog rizika od tromboze. Prekide antikoagulantne terapije treba izbegavati, ali ako je privremena obustava primene apiksabana neophodna iz bilo kog razloga, terapiju treba nastaviti u najkraćem mogućem roku.

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

Pacijenti sa aktivnim kancerom
Pacijenti s aktivnim kancerom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i slučajevima krvarenja. Potrebno je pažljivo proceniti odnos korist / rizik kada se razmatra primena apiksabana za lečenje DVT ili PE kod pacijenata koji boluju od kancera (videti takođe odeljak 4.3).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Ograničeno kliničko iskustvo ukazuje da su koncentracije apiksabana u plazmi povećane kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za terapiju DVT, terapiju PE, kao i prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt), apiksaban treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) i pacijenti sa koncentracijom kreatinina u serumu ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromola/l) i starosnim dobom ≥ 80 godina ili telesnom masom ≤ 60 kg, treba da primaju manju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno (videti odeljak 4.2).

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

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

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

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Primena apiksabana je kontraindikovana kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je udruženo sa koagulopatijom i sa klinički značajnim rizikom od krvarenja (videti odeljak 4.3).

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

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

Pacijenti sa povećanim vrednostima enzima jetre (ALT/AST > 2 puta od gornje granice normalnih vrednosti) ili sa vrednostima ukupnog bilirubina ≥ 1,5 puta od gornje granice normalnih vrednosti nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje. Zbog toga apiksaban treba koristiti sa oprezom kod ove populacije (videti odeljak 5.2). Pre početka terapije apiksabanom treba uraditi laboratorijske analize parametara funkcije jetre.

Interakcija sa inhibitorima citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i P-glikoproteina (P-gp)
Ne preporučuje se upotreba apiksaban kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir). Ovi lekovi mogu dvostruko da povećaju izloženost apiksabanu (videti odeljak 4.5) ili više u prisustvu dodatnih faktora koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje funkcije bubrega).

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

Kod pacijenata koji su na istovremenoj sistemskoj terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp date su sledeće preporuke (videti odeljak 4.5):
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, za prevenciju rekurencije DVT i PE, apiksaban treba primenjivati sa oprezom;
- za terapiju DVT i terapiju PE, apiksaban ne treba primenjivati jer može biti narušena efikasnost.

Laboratorijski parametri
Testovi koagulacije (npr. protrombinsko vreme (engl. *prothrombin time*, PT), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *activated partial thromboplastin time*, aPTT)) su očekivano izmenjeni prilikom primene apiksabana imajući u vidu njegov mehanizam dejstva. Promene uočene u testovima

koagulacije pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podležu većem stepenu promenljivosti (videti odeljak 5.1).

Pomoćne supstance
Lek Apinid sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da koriste ovaj lek.

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

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

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

Očekuje se da primena lekova koji se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp (npr. amjodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, hinidin, verapamil) u manjoj meri dovede do povećanja koncentracije apiksabana u plazmi. Nije potrebno prilagođavanje doze apiksabana kada se istovremeno primenjuje sa lekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp. Na primer, diltiazem (360 mg jednom dnevno), koji se smatra umerenim CYP3A4 i slabim P-gp inhibitorom, doveo je do povećanja od 1,4 puta prosečne vrednosti AUC apiksabana i povećanja od 1,3 puta C_{max} apiksabana. Naproksen (500 mg pojedinačna doza), koji je inhibitor P-gp ali ne i inhibitor CYP3A4, doveo je do povećanja od 1,5 puta prosečne vrednosti AUC apiksabana i povećanja od 1,6 puta C_{max} apiksabana. Klaritromicin (500 mg dva puta dnevno) koji je inhibitor P-gp i snažan inhibitor CYP3A4, doveo je do povećanja od 1,6 puta prosečne vrednosti AUC apiksabana i povećanja od 1,3 puta C_{max} apiksabana.

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

Ne preporučuje se primena apiksabana za terapiju DVT i terapiju PE kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp jer može biti narušena efikasnost ovog leka (videti odeljak 4.4).

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI/SNRI i NSAIL
Zbog povećanog rizika od krvarenja, istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindikovana osim u posebnim okolnostima pri promeni antikoagulantne terapije kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama neophodnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionisani heparin daje tokom kateterske ablacije zbog atrijalne fibrilacije (videti odeljak 4.3).

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

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

Apiksaban istovremeno primenjen sa klopidogrelom (75 mg jednom dnevno) ili sa kombinacijom 75 mg klopidogrela i 162 mg ASA jednom dnevno ili sa prasugrelom (60 mg, a zatim 10 mg jednom dnevno) u kliničkim ispitivanjima faze I nije doveo do značajnog produženja vremena krvarenja ili do dalje inhibicije agregacije trombocita, u poređenju sa primenom antitrombocitnih lekova bez apiksabana. Povećanja u testovima koagulacije (PT, INR i aPTT) bila su u skladu sa efektima apiksabana kada je primenjen sam.

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

Uprkos ovim nalazima, moguće je da se kod nekih pojedinaca javi izraženiji farmakodinamski odgovor prilikom istovremene primene antitrombocitnih lekova sa apiksabanom. Istovremenu primenu apiksabana sa SSRI/SNRI, NSAIL, ASA i/ili P2Y12 inhibitorima treba sprovoditi sa oprezom zbog povećanog rizika od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Iskustvo istovremene primene sa drugim inhibitorima agregacije trombocita (kao što su antagonisti GPIIb/IIIa receptora, dipiridamol, dekstran i sulfinpirazon) ili trombolitičnim lekovima je ograničeno. Pošto takvi lekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se primena tih lekova istovremeno sa apiksabanom (videti odeljak 4.4).

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

Dejstvo apiksabana na druge lekove
U *in vitro* ispitivanjima sa apiksabanom nije utvrđeno inhibitorno dejstvo na aktivnosti CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4 (IC50 > 45 mikromola) i pokazano je slabo inhibitorno dejstvo na aktivnosti CYP2C19 (IC50 > 20 mikromola) pri koncentracijama koje su značajno veće nego najveće koncentracije u plazmi zabeležene kod pacijenata. Apiksaban nije indukovao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentraciji do 20 mikromola. Stoga se ne očekuje da će apiksaban izmeniti metabolički klirens istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu ovim enzimima. Apiksaban nije značajan inhibitor P-gp.

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

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

Naproksen
Istovremena primena pojedinačne doze apiksabana (10 mg) i naproksena (500 mg), često korišćenog NSAIL, nije imala uticaj na AUC 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 ugalj
Primena aktivnog uglja smanjuje izloženost apiksabanu (videti odeljak 4.9).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podatka o primeni apiksabana kod trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazale direktna ili indirektna štetna dejstva (videti odeljak 5.3). Iz preventivnih razloga, primena apiksabana se ne preporučuje tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se apiksaban ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Dostupni podaci kod životinja pokazuju da se apiksaban izlučuje u mleko (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad i odojčad.
Treba doneti odluku da li da se prekine sa dojenjem ili da se prekine/obustavi terapija apiksabanom, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

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

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Bezbednost apiksabana je ispitana u 4 kliničkih ispitivanja faze III koje su uključile više od 15000 pacijenata: preko 11000 pacijenata u NVAF ispitivanjima i preko 4000 pacijenata u ispitivanjima VTE terapije (VTEt), u kojima je prosečna ukupna izloženost bila 1,7 godina u NVAF ispitivanjima i 221 dan u VTEt ispitivanjima (videti odeljak 5.1).

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

U NVAF ispitivanjima, ukupna incidenca neželjenih reakcija povezanih sa krvarenjem kod apiksabana bila je 24,3% u ispitivanju u kom je poređen apiksaban sa varfarinom i 9,6% u ispitivanju u kom je poređen apiksaban sa acetilsalicilnom kiselinom. U ispitivanju u kom je poređen apiksaban u odnosu na varfarin, učestalost velikog gastrointestinalnog krvarenja po ISTH (uključujući gornji gastrointestinalni trakt, donji gastrointestinalni trakt i rektalno krvarenje) za apiksaban bila je 0,76% godišnje. Učestalost velikog intraokularnog krvarenja za apiksaban po ISTH bila je 0,18% godišnje.

U VTEt ispitivanju, ukupna incidenca neželjenih reakcija povezanih sa krvarenjem kod apiksabana bila je 15,6% u apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin ispitivanje i 13,3% u ispitivanju u kom je poređen apiksaban u odnosu na placebo (videti odeljak 5.1).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
U Tabeli 2 prikazane su neželjene reakcije prema klasama sistema organa i učestalosti koristeći sledeću konvenciju: veoma česte (≥1/10); česte (≥1/100 do <1/10); povremene (≥1/1000 do <1/100); retke (≥1/10000 do <1/1000); veoma retke (<1/10000); nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) za NVAF i VTEt, redom.

Tabela 2: Neželjene reakcije

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, kao i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt)**
Poremećaji krvi i limfnog sistema		
Anemija	Česta	Česta
Trombocitopenija	Povremena	Česta
Poremećaji imunskog sistema		
Preosetljivost, alergijski edem i anafilaksa	Povremena	Povremena
Pruritus	Povremena	Povremena*
Angioedem	Nepoznata	Nepoznata
Poremećaji nervnog sistema		
Moždano krvarenje[†]	Povremena	Retka
Poremećaji oka		
Krvarenje u oku (uključujući konjunktivalno krvarenje)	Česta	Povremena
Vaskularni poremećaji		
Krvarenje, hematom	Česta	Česta
Hipotenzija (uključujući hipotenziju povezanu sa procedurom)	Česta	Povremena
Intraabdominalno krvarenje	Povremena	Nepoznata
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Epistaksa	Česta	Česta
Hemoptiza	Povremena	Povremena
Krvarenje iz respiratornog trakta	Retka	Retka
Gastrointestinalni poremećaji		
Mučnina	Česta	Česta
Gastrointestinalno krvarenje	Česta	Česta
Hemoroidalno krvarenje	Povremena	Povremena
Krvarenje u usnoj duplji	Povremena	Česta
Hematohezija	Povremena	Povremena
Rektalno krvarenje, gingivalno krvarenje	Česta	Česta
Retroperitonealno krvarenje	Retka	Nepoznata

Hepatobilijarni poremećaji		
Izmenjene vrednosti funkcionalnih testova jetre, povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze, povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećanje koncentracije bilirubina u krvi	Povremena	Povremena
Povećanje vrednosti gama-glutamiltransferaze	Česta	Česta
Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze	Povremena	Česta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip na koži	Povremena	Česta
Alopecija	Povremena	Povremena
Multiformni eritem	Veoma retko	Nepoznata
Kožni vaskulitis	Nepoznata	Nepoznata
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		
Krvarenje u mišićima	Retka	Povremena
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		
Hematurija	Česta	Česta
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		
Neuobičajeno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	Povremena	Česta
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
Krvarenje na mestu primene	Povremena	Povremena
Ispitivanja		
Pozitivni test na okultno krvarenje	Povremena	Povremena
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		
Kontuzija	Česta	Česta
Postproceduralno krvarenje (uključujući postproceduralni hematom, krvarenje iz rane, hematom na mestu punkcije krvnog suda i krvarenje na mestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje reza (uključujući hematom na mestu reza), operativno krvarenje	Povremena	Povremena
Traumatsko krvarenje	Povremena	Povremena

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

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

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Predoziranje apiksabanom može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. U slučaju hemoragičnih komplikacija, potrebno je prekinuti terapiju i ispitati uzrok krvarenja. Treba razmotriti započinjanje odgovarajuće terapije, kao što je hirurško uspostavljanje hemostaze ili transfuzija zamrznute sveže plazme ili primene leka za reverziju dejstva inhibitora faktora Xa.

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

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

U situacijama kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog životno ugrožavajućeg ili nekontrolisanog krvarenja, dostupan je lek za reverziju dejstva inhibitora faktora Xa (videti odeljak 4.4). Može se razmotriti i primena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamskog dejstva apiksabana, kako je dokazano promenama u testu stvaranja trombina, bilo je očigledno na kraju infuzije i doseglo je početne vrednosti u roku od 4 sata nakon početka primene 30-minutne infuzije 4-faktorskog protrombinskog kompleksa kod zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva sa primenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja kod osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva sa upotrebom rekombinantnog faktora VIIa kod osoba koje primaju apiksaban. U zavisnosti od toka krvarenja, treba razmotriti ponovnu primenu rekombinantnog faktora VIIa uz odgovarajuću titraciju doze.

U zavisnosti od lokalne dostupnosti, u slučaju velikih krvarenja treba razmotriti konsultaciju sa lekarom specijalistom za koagulaciju.

Hemodijaliza je smanjila vrednost AUC apiksabana za 14% kod ispitanika u završnoj fazi bubrežne bolesti, nakon oralne primene jedne doze apiksabana od 5 mg. Na osnovu toga, nije verovatno da će hemodijaliza biti efikasna u slučaju predoziranja apiksabanom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva, direktni inhibitori faktora Xa
ATC šifra: B01AF02

Mehanizam dejstva

Apiksaban je snažni, oralni, reverzibilni, direktni i visoko selektivni inhibitor aktivnog mesta faktora Xa.
Ne zahteva antitrombin III za antitrombocitnu aktivnost. Apiksaban inhibira slobodnu frakciju faktora Xa, kao i frakciju koja je vezana u krvnom ugrušku, a takođe inhibira aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema direktni uticaj na agregaciju trombocita, ali indirektno inhibira agregaciju trombocita indukovanu trombinom. Inhibicijom faktora Xa, apiksaban sprečava stvaranje trombina i razvoj tromba. Pretklinička ispitivanja apiksabana na životinjskim modelima su pokazala antitrombocitnu efikasnost u sprečavanju arterijske i venske tromboze pri dozama koje održavaju hemostazu.

Farmakodinamska dejstva

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

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

U Tabeli 3 u daljem tekstu prikazana je predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrednosti anti-faktor Xa aktivnosti. Kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji su primali apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 1,7 puta. Kod pacijenata koji su primali apiksaban za terapiju DVT i PE i za prevenciju rekurencije DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 2,2 puta.

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

	Apiksaban C_{max} (nanogram/ml)	**Apiksaban C_{min} (nanogram/ml)**	**Maksimalna anti-Xa aktivnost apiksabana (IU/ml)**	**Minimalna anti-Xa aktivnost apiksabana (IU/ml)**
	medijana [5-ti, 95-ti percentil]			
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAF				
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]
Terapija DVT, terapija PE, prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt)				
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 tokom terapije apiksabanom nije potrebno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrisana kvantitativna analiza anti-faktora Xa može biti od koristi u izuzetnim situacijama kada podatak o izloženosti leku može pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. kod predoziranja i hitne hirurške intervencije.

Klinička efikasnost i bezbednost

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

Ukupno 23799 pacijenata je randomizovano u kliničkom programu (ARISTOTLE: apiksaban u odnosu na varfarin, AVERROES: apiksaban u odnosu na aspirin (ASA)) uključujući 11927 pacijenata randomizovanih da primaju apiksaban. Program je dizajniran da pokaže efikasnost i bezbednost apiksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) i sa jednim ili više dodatnih faktora rizika, kao što su:

- prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIA),
- starost ≥ 75 godina,
- hipertenzija,
- dijabetes melitus,
- simptomatska srčana insuficijencija (NYHA klasa ≥ II).

Ispitivanje ARISTOTLE

U ispitivanju ARISTOTLE, ukupno 18201 pacijenata je randomizovano da prima dvostruko slepu terapiju apriksabanom 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 varfarinom (ciljani INR opseg 2,0-3,0). Pacijenti su bili izloženi ispitivanom leku u proseku 20 meseci. Prosečno starosno doba bilo je 69,1 godina, prosečni CHADS2 skor bio je 2,1, a 18,9% pacijenata je prethodno imalo moždani udar ili TIA.

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

Tabela 4: Ishodi efikasnosti kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u ARISTOTLE ispitivanju

	Apiksaban N=9120 n (%/god)	**Varfarin N=9081 n (%/god)**	***Hazard Ratio* (95% CI)**	**p-vrednost**
Moždani udar ili sistemska embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecifiran	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 u okviru terapijskog opsega (engl. *time in therapeutic range* - TTR) (INR 2-3) bila je 66%.

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

Ključni sekundarni parametri praćenja (veliko krvarenje i smrt usled svih uzroka) su testirani u pre-definisanoj hijerarhijskoj strategiji testiranja u cilju kontrole sveukupne greške tipa I u kliničkom ispitivanju. Takođe je postignuta statistički značajna superiornost u ključnim sekundarnim parametrima praćanja kako kod velikog krvarenja tako i kod smrti usled svih uzroka (videti Tabelu 5). Uočena korist apiksabana u pogledu smrti usled svih uzroka u odnosu na varfarin smanjena je kada se poboljša praćenje INR.

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

	Apiksaban N = 9088 n (%/godišnje)	**Varfarin N = 9052 n (%/godišnje)**	***Hazard Ratio* (95% CI)**	**p-vrednost**

Ishodi krvarenja				
Veliko*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
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)	3060 (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 definisano po kriterijumima Međunarodnog udruženja za trombozu i hemostazu (ISTH).

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

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

Učestalost velikih gastrointestinalnih krvarenja po ISTH (uključujući krvarenje u gornjem gastrointestinalnom traktu, donjem gastrointestinalnom traktu i rektalno krvarenje) iznosila je 0,76%/godini za apiksaban i 0,86%/godini za varfarin.

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

Ispitivanje AVERROES

U AVERROES ispitivanju, ukupno 5598 pacijenata procenjenih neodgovarajućim za VKA od strane istraživača bilo je randomizovano da prima 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 ASA. ASA je davana jednom dnevno u dozi od 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) ili 324 mg (6,6%) prema proceni istraživača. Pacijenti su bili izloženi ispitivanom leku u proseku 14 meseci. Prosečno starosno doba bilo je 69,9 godina, prosečni CHADS2 skor bio je 2,0, a 13,6% pacijenata je prethodno imalo moždani udar ili TIA.

Uobičajeni razlozi nepodobnosti za VKA terapiju u AVERROES ispitivanju obuhvatali su nemogućnost/malu verovatnoću da se postigne 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 VKA lečenja (15,0%) i teškoća/očekivana teškoća pri kontaktiranju pacijenta u slučaju hitne promene doze (11,7%).

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

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

U ovom ispitivanju apiksaban je postigao statistički značajnu superiornost u pogledu primarnog parametra praćenja prevencije moždanog udara (hemoragičnog, ishemijskog ili nespecificiranog) ili sistemske embolije (videti Tabelu 6) u poređenju sa ASA.

Tabela 6: Ključni ishodi efikasnosti kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u AVERROES ispitivanju

	Apiksaban N = 2807 n (%/godišnje)	**ASA N = 2791 n (%/godišnje)**	***Hazard Ratio* (95% CI)**	**p-vrednost**
Moždani udar ili sistemska embolija *	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecifiran	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragični	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Sistemska embolija	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Moždani udar, sistemska embolija, IM ili vaskularna smrt*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarkt miokarda	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskularna smrt	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Smrt usled svih uzroka†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Procenjeno strategijom sekvencijalnog testiranja za kontrolu sveukupne greške tipa I u kliničkom ispitivanju.
† Sekundarni parametar praćenja.

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

Tabela 7: Događaji krvarenja kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u AVERROES ispitivanju

	Apiksaban N = 2798 n (%/god)	**ASA N = 2780 n (%/god)**	***Hazard Ratio* (95%CI)**	**p-vrednost**
Veliko krvarenje*	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 definisano po kriterijumima Međunarodnog udruženja za trombozu i hemostazu (ISTH).
† Klinički značajna ali nisu velika

Pacijenti s NVAF-om sa akutnim koronarnim sindromom i/ili se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji

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

Pacijenti su bili randomizovani do 14 dana nakon akutnog koronarnog sindroma i/ili perkutane koronarne intervencije kako bi primali apiksaban u dozi od 5 mg dva puta na dan (2,5 mg dva puta na dan ako su ispunjena dva ili više uslova za smanjenje doze; 4,2 % je primilo manju dozu) ili antagonista vitamina K odnosno ASA (81 mg jedanput na dan) ili placebo. Prosečna starost bila je 69,9 godina, 94 % randomizovanih pacijenata imalo je CHA2DS2-VASc rezultat > 2, a 47 % imalo je HAS-BLED rezultat > 3. Kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala antagoniste vitamina K udeo vremena unutar terapijskog opsega (INR 2-3) iznosio je 56 %, pri čemu je 32 % vremena bilo ispod, a 12 % iznad terapijskog opsega.

Primarni cilj ispitivanja AUGUSTUS bila je procena bezbednosti primene sa velikim krvarenjem prema ISTH ili klinički značajnim krvarenjem koje nije veliko, kao primarnim parametrima praćenja. Prilikom poređenja apiksabana i antagonista vitamina K veliko krvarenje prema ISTH ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko kao primarni parametri praćenja bezbednosti u 6. mesecu pojavili su se kod 241 (10,5 %) pacijenata u grupi lečenoj apiksabanom i kod 332 (14,7 %) pacijenta lečenih antagonistom vitamina K (HR = 0,69, 95 % CI: 0,58; 0,82; dvostrani p < 0,0001 za neinferiornost i p < 0,0001 za superiornost). Kod antagonista vitamina K dodatne su analize koje su koristile podgrupe prema vremenu unutar terapijskog opsega pokazale da je najveća stopa krvarenja bila povezana s najmanjim kvartilom vremena unutar

terapijskog opsega. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvećeg kvartila vremena unutar terapijskog opsega.

Prilikom poređenja ASA i placeba veliko krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko (primarni parametri praćenja bezbednosti) u 6. mesecu pojavilo se kod 367 (16,1 %) pacijenata u grupi koja je primala ASA i kod 204 (9,0 %) pacijenata u grupi koja je primala placebo
(HR = 1,88; 95 % CI: 1,58; 2,23; dvostrani p < 0,0001).

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

Drugi rezultati lečenja bili su procenjeni kao sekundarni cilj ispitivanja s kombinovanim parametrima praćenja.

Prilikom poređenja apiksabana i antagonista vitamina K smrtni ishod ili ponovne hospitalizacije (kombinovani parametar praćenja) pojavili su se kod 541 (23,5%) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban i kod 632 (27,4 %) pacijenta u grupi koja je primala antagonista vitamina K. Smrtni ishod ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) kao kombinovani parametar praćenja pojavili su se kod 170 (7,4 %) pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i kod 182 (7,9 %) pacijenta u grupi koja je primala antagonista vitamina K.
Prilikom poređenja ASA-a i placeba smrtni ishod ili ponovne hospitalizacije kao kombinovani parametar praćenja pojavili su se kod 604 (26,2 %) pacijenta u grupi koja je primala ASA i kod 569 (24,7 %) pacijenata u grupi koja je primala placebo. Smrtni ishod ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) kao kombinovani parametar praćenja pojavili su se kod 163 (7,1 %) pacijenta u grupi koja je primala ASA i kod 189 (8,2 %) pacijenata u grupi koja je primala placebo.

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

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

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

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 ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt)
Klinički program (AMPLIFY: apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban u odnosu na placebo) je dizajniran da pokaže efikasnost i bezbednost apiksabana u terapiji DVT i/ili PE (AMPLIFY), odnosno u produženoj terapiji za prevenciju rekurentne DVT i/ili PE nakon 6 do 12 meseci

antikoagulantne terapije za DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT). Oba ispitivanja su randomizovana, dvostruko slepa, multinacionalna ispitivanja sa paralelnim grupama kod pacijenata sa simptomatskom proksimalnom DVT ili simptomatskom PE. Svi ključni parametri praćenja bezbednosti i efikasnosti su utvrđeni od strane nezavisnog odbora po slepoj metodi.

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

Prosečna starost bila je 56,9 godina, a kod 89,8% randomizovanih pacijenata javili su se neisprovocirani VTE događaji.
Kod pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, prosečni procenat vremena u okviru terapijskog opsega (INR 2,0 – 3,0) bio je 60,9, a apiksaban je pokazao smanjenje rekurentne simptomatske VTE ili smrtnih ishoda usled VTE preko različitih nivoa centralnog TTR; u okviru najvišeg kvartila TTR prema centru, relativni rizik za apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin bio je 0,79 (95% CI, 0,39; 1,61).

U ovom ispitivanju se pokazalo da apiksaban nije bio inferioran u odnosu na enoksaparin/varfarin u pogledu kombinovanog primarnog parametra praćenja utvrđene rekurentne simptomatske VTE (DVT bez smrtno ishoda ili PE bez smrtnog ishoda) ili smrti usled VTE (videti Tabelu 8).

Tabela 8: Rezultati efikasnosti u AMPLIFY ispitivanju

	Apiksaban N=2609 n (%)	**Enoksaparin/varfarin N=2635 n (%)**	**Relativni rizik (95% CI)**
VTE ili smrt usled VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
Smrt usled VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE ili smrt usled svih uzroka	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE ili smrt usled kardiovaskularnih uzroka	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE; smrt usled VTE; veliko krvarenje	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

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

Tabela 9: Rezultati krvarenja iz AMPLIFY ispitivanja

	Apiksaban N=2676 n (%)	**Enoksaparin/varfarin N=2689 n (%)**	**Relativni rizik (95% CI)**
Veliko	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Veliko + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)

Malo	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Sve	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Utvrđenih velikih krvarenja i klinički značajnih krvarenja koja nisu velika na bilo kom anatomskom mestu bilo je generalno manje u apiksaban grupi u odnosu na enoksaparin/varfarin groupu. Utvrđena velika gastrointestinalna krvarenja po ISTH javila su se kod 6 (0,2%) pacijenta lečenih apiksabanom i 17 (0,6%) pacijenata lečenih enoksaparinom/varfarinom.

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

Prosečna starost bila je 56,7 godina, a kod 91,7% randomizovanih pacijenata javili su se neisprovocirani VTE događaji.

U ovoj studiji apiksaban je u obe doze postigao statističku superiornost u odnosu na placebo u pogledu primarnog parametra praćenja, simptomatske rekurentne VTE (DVT bez smrtnog ishoda ili PE bez smrtnog ishoda) ili smrti usled svih uzroka (videti Tabelu 10).

Tabela 10: Rezultati efikasnosti iz AMPLIFY-EXT ispitivanja

	Apiksaban	**Apiksaban**	**Placebo**	**Relativni rizik (95% CI)**	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg (N=813)**	**(N=829)**	**apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo**	**apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo**
	n (%)				
Rekurentna VTE ili smrt 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 ulaze u sastav kombinovanog parametra praćenja, zabeležen je samo prvi događaj (npr. ako se kod ispitanika ispoljila i DVT i PE, zabeležena je samo DVT)

† Kod pojedinačnog pacijenta se moglo ispoljiti više od jednog događaja i to je prikazano u obe klasifikacije

Efikasnost apiksabana u prevenciji ponovnog javljanja (rekurencije) VTE održavala se u okviru podgrupa, uključujući starosno doba, pol, BMI i stanje bubrežne funkcije.

Primarni parametar praćenja bezbednosti bilo je veliko krvarenje tokom terapije. U ovom ispitivanju incidencija velikih krvarenja pri primeni obe doze apiksabana nije se statistički razlikovala od placeba. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji velikih + CRNM, malih i svih krvarenja između grupe na apiksabanu 2,5 mg dva puta dnevno i grupe koja je primala placebo (videti Tabelu 11).

Tabela 11: Rezultati krvarenja iz AMPLIFY-EXT ispitivanja

	Apiksaban	**Apiksaban**	**Placebo**	**Relativni rizik (95% CI)**	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg (N=811)**	**(N=826)**	**apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo**	**apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo**
		n (%)			
Veliko	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Veliko + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Malo	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Sva krvarenja	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Utvrđenu veliko gastrointestinalno krvarenje po ISTH javilo se kod 1 (0,1%) pacijenta lečenog apiksabanom u dozi od 5 mg dva puta dnevno, ni kod jednog pacijenta koji je primao dozu od 2,5 mg dva puta dnevno i kod 1 (0,1%) pacijenta na placebu.

Pedijatrijska populacija

Nema odobrene indikacije kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Prevencija VTE-a kod pedijatrijskih pacijenata s akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom (ALL, LL)

U ispitivanju PREVAPIX-ALL je ukupno 512 pacijenata uzrasta od ≥ 1 do < 18 godina s novodijagnostifikovanom akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom, koji su bili podvrgnuti indukovanoj hemoterapiji, uključujući primanje asparaginaze putem trajnog centralnog venskog katetera, randomizovano u odnosu 1:1 kako bi primali apiksaban u sklopu otvorene primene tromboprofilakse ili standardnu terapiju (bez sistemske antikoagulantne terapije). Apiksaban se primenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema nivou telesne mase, koji dovodi do izloženosti uporedive s onom uočenom kod odraslih osoba koje su primale 2,5 mg dvaput na dan (videti Tabelu 12). Apiksaban se primenjivao u obliku tablete od 2,5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne suspenzije od 0,4 mg/ml. Medijana trajanja izlaganja u grupi koja je primala apiksaban iznosila je 25 dana.

Tablela 12: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL

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

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

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

Prevencija tromboembolije kod pedijatrijskih pacijenata s urođenim ili stečenim srčanim oboljenjem
SAXOPHONE je bilo otvoreno, multicentrično, uporedno ispitivanje u kojem su pacijenti uzrasta od 28 dana do < 18 godina s urođenim ili stečenim srčanim oboljenjem, kojima je bila potrebna antikoagulantna terapija, bili randomizirani u odnosu 2:1. Pacijenti su primali bilo apiksaban ili standardnu terapiju za tromboprofilaksu s antagonistom vitamina K ili heparinom male molekulske mase. Apiksaban je primenjivan prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema telesnoj masi, koji dovodi od izloženosti uporedive s onom uočenom kod odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dva puta na dan (videti Tabelu 13). Apiksaban se primenjivao u obliku tablete od 5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne suspnezije od 0,4 mg/ml. Prosečno trajanje izloženosti u grupi koja je primala apiksaban iznosilo je 331 dan.

Tabela 13: Doziranje apiksabana u ispitivanju SAXOPHONE

Kategorije telesne mase	**Režim doziranja**
6 do < 9 kg	1 mg dva puta na dan
9 do < 12kg	1,5 mg dva puta na dan
12 do < 18 kg	2 mg dva puta na dan
18 do < 25 kg	3 mg dva puta na dan
25 do < 35 kg	4 mg dva puta na dan
≥ 35 kg	5 mg dva puta na dan

Primarni parametar praćenja bezbednosti, kombinacija utvrđenog velikog krvarenja i klinički značajnog, krvarenja koje nije veliko definisanog prema kriterijumima ISTH, pojavila se kod 1 (0,8%) od 126 pacijenata u grupi koja je primala apiksaban i kod 3 (4,8%) od 62 pacijenta u grupi koja je primala standardnu terapiju. Sekundarni parametar praćenja bezbednosti, odnosno utvrđeno veliko, klinički značajno krvarenje koje nije veliko i svi događaji krvarenja, bile su slične incidence u obe lečene grupe. Sekundarni parametar praćenja bezbednosti, odnosno prekid primene leka zbog štetnog događaja, nepodnošljivost ili krvarenje prijavljen je kod 7 (5,6%) ispitanika u grupi koja je primala apiksaban i kod 1 (1,6%) ispitanika u grupi koja je primala standardnu terapiju. Ni kod jednog od pacijenata iz obe lečene grupe nije se pojavio tromboembolijski događaj. Ni u jednoj od lečenih grupa nije bilo smrtnih slučajeva.

Ovo ispitivanje je bilo prospektivno osmišljeno za deskriptivnu efikasnost i bezbednost primene zbog očekivane male incidence tromboembolije i događaja krvarenja u navedenoj populaciji. Zbog zapažene male incidence tromboembolije u ovom ispitivanju nije se mogla napraviti konačna procena odnosa rizik-korist.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja terapije venske tromboembolije apiksabanom u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2 Farmakokinetički podaci

Resorpcija
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 posle unosa tablete. Uzimanje leka sa hranom ne utiče na vrednosti AUC ili C_{max} apiksabana u dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzeti uz obrok ili nezavisno od njega.

Apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku što znači da se povećanjem doze proporcionalno povećava izloženost leku pri oralnim dozama do 10 mg. Kod doza ≥ 25 mg, resorpcija je ograničena vremenom

rastvaranja tablete što smanjuje bioraspoloživost. Parametri izloženosti apiksabanu pokazuju slabu do umerenu varijabilnost koja se ogleda intraindividualnom varijabilnošću od ~20% CV, odnosno interindividualnom varijabilnošću od ~30% CV.

Nakon oralne primene 10 mg apiksabana u obliku 2 usitnjene tablete od 5 mg suspendovane u 30 ml vode, izloženost leku je bila uporediva izloženosti nakon oralne primene 2 cele tablete od 5 mg. Nakon oralne primene 10 mg apiksabana u obliku 2 usitnjene tablete od 5 mg u 30 g kaše od jabuka, C_{max} i AUC iznosili su 21%, odnosno 16% manje, u poređenju sa primenom dve cele tablete od 5 mg. Smanjenje izloženosti leku ne smatra se klinički značajnim.

Nakon primene usitnjene tablete apiksabana od 5 mg suspendovane u 60 ml 5% glukoze u vodi i primenjene putem nazogastrične cevi, izloženost leku bila je slična izloženosti uočenom u drugim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala zdrave ispitanike koji su primali jednu oralnu dozu apiksabana od 5 mg.

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

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme kod ljudi je približno 87%. Volumen distribucije (Vss) je približno 21 litar.

Biotransformacija i eliminacija
Apiksaban ima nekoliko puteva eliminacije. Od primenjene doze apiksabana kod ljudi, približno 25% se pronalazi u obliku metabolita, većinom u fecesu. Izlučivanje apiksabana putem bubrega iznosi približno 27% ukupnog klirensa. Dodatno izlučivanje putem bilijarnog sistema utvrđeno je u kliničkim, a direktno izlučivanje putem intestinalnog sistema utvrđeno je u pretkliničkim studijama.

Apiksaban ima ukupni klirens od oko 3,3 l/h i poluvreme eliminacije od približno 12 sati.

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

Stariji pacijenti
Stariji pacijenti (preko 65 godina) imali su veće koncentracije apiksabana u plazmi, sa prosečnom vrednošću AUC približno 32% većom i bez razlike u C_{max}, u odnosu na mlađe pacijente.

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

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

Kod pacova utvrđen je visok odnos leka u mleku u poređenju sa plazmom majke (C_{max} oko 8, AUC oko 30), verovatno zbog aktivnog transporta u mleko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Laktoza
Celuloza, mikrokristalna (E460)
Kroskarmeloza-natrijum
Natrijum-laurilsulfat
Magnezijum-stearat (E470b).

Film obloga:
Hipromeloza (E464)
Laktoza, monohidrat
Titan-dioksid (E171)
Triacetin
Gvožđe-oksid, žuti (E172)
Gvožđe-oksid, 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: PCTFE/PVC//Alu blister koji sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa ukupno 60 film tableta.

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

ADOC D.O.O. BEOGRAD
Milorada Jovanovića 11
Beograd

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

001296385 2024

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

Datum prve dozvole: 12.10.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2026.