

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Aboxoma, 2,5 mg, film tablete

INN: apiksaban

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

- laktoza: 45,36 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom 2.5 sa jedne strane. Dimenzije tableta: dijametar otprilike 6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (engl. *venous thromboembolic events*, VTE) kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zameni kuka ili kolena.

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

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

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Prevenција VTE (VTEp): elektivna hirurška zamena kuka ili kolena

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

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

*Pacijenti koji se podvrgavaju hirurškoj zameni kuka*

Preporučeno trajanje terapije je 32 do 38 dana.

*Pacijenti koji se podvrgavaju hirurškoj zameni kolena*

Preporučeno trajanje terapije je 10 do 14 dana.

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

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

*Smanjenje doze*

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno kod pacijenata sa NVAF i koji imaju najmanje dve od sledećih karakteristika: starosno doba  $\geq 80$  godina, telesna masa  $\leq 60$  kg ili koncentracija kreatinina u serumu  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromola/L).

Terapiju bi trebalo dugoročno nastaviti.

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

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

Preporučena doza apiksabana za prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se oralno. Kada je 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 (videti takođe 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 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 bi trebalo odmah da uzme lek Aboxoma i potom nastavi sa uzimanjem leka dva puta dnevno kao i ranije.

*Prelazak na drugu terapiju*

Prelazak sa terapije parenteralnim antikoagulansima na terapiju lekom Aboxoma (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 Aboxoma*

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

### *Prelazak sa leka Aboxoma na terapiju antagonistom vitamina K (VKA)*

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

### *Stariji pacijenti*

VTEp i 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 „Smanjenje doze“ na početku odeljka 4.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

- za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamene kuka ili kolena (VTEp), za terapiju tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt), nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF sa koncentracijom kreatinina u serumu  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromola/L) i starosnom dobi  $\geq 80$  godina ili telesnom masom  $\leq 60$  kg, prilagođavanje doze je neophodno, kao što je gore navedeno. U slučaju odsustva 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) date su sledeće preporuke (videti odeljke 4.4 i 5.2):

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

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

### *Oštećenje funkcije jetre*

Primena leka Aboxoma 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).

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

### *Telesna masa*

VTEp i 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 podnaslov *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 upotrebu apiksabana pri kateterskoj ablaciji (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

#### Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

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

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

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

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

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

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

Ograničena su saznanja o lečenju sa apiksabanom u preporučenoj dozi za pacijente sa NVAF kada se koristi u kombinovanoj terapiji sa antitrombocitnim 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 primene apiksabana kod dece i adolescenata mladih od 18 godina nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

#### Način primene

Oralna upotreba.

Lek Aboxoma treba progutati sa dovoljnom količinom vode, sa hranom ili bez nje.

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, Aboxoma tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke ili da se pomešaju sa pireom od jabuke i odmah oralno primene (videti odeljak 5.2). Alternativno, Aboxoma tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u 60 mL vode ili 5% rastvoru glukoze u vodi i odmah da se primene putem nazogastrične sonde (videti odeljak 5.2). Izdrobljene tablete leka Aboxoma su stabilne u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke, kao i u pireu od jabuke do 4 sata.

### 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Aktivno klinički značajno krvarenje.
- Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (videti odeljak 5.2).
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. To može da uključi postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičme, nedavni moždani, spinalni ili oftalmološki hirurški zahvat, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne anomalije.
- Istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulantim lekom, npr. nefrakcionisanim heparinom, niskomolekulnim heparinima (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) ili kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama potrebnim da se održi otvoren centralni venski ili arterijski kateter (videti odeljak 4.4 i 4.5).

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Rizik od krvarenja

Kao i kod drugih antikoagulantnih lekova, pacijente koji primaju 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. predoziranje i hitne operacije (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 antikoagulantima 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 operacije ne preporučuje se istovremena primena drugih inhibitora agregacije trombocita sa apiksabanom (videti odeljak 4.5).

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

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

Kliničko ispitivanje obuhvatilo je pacijente sa atrijskom fibrilacijom koji boluju od akutnog koronarnog

sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji sa predviđenim lečenjem inhibitorom receptora P2Y12, sa ili bez ASK-a, i peroralnim antikoagulansom (apiksabanom ili antagonistom vitamina K) tokom šest meseci. Istovremena primena ASK-a povećala je rizik od velikog krvarenja prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko kod ispitanika lečenih apiksabanom sa 16,4 % godišnje na 33,1 % godišnje (videti odeljak 5.1).

U kliničkom ispitivanju visokorizičnih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma bez atrijske fibrilacije, koji karakteriše prisustvo višestrukih kardioloških i nekardioloških komorbiditeta, a koji su primili ASA ili kombinaciju ASA i klopidogrela, zabeleženo je značajno povećanje rizika od velikog krvarenja za apiksaban (5,13% godišnje) u poređenju sa placebo (2,04% godišnje).

#### 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 atrijskom fibrilacijom ili bez nje. Zbog toga se upotreba apiksabana ne preporučuje u ovim slučajevima.

#### Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom

Direktno delujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOACs) uključujući apiksaban, ne preporučuju se kod pacijenata sa istorijom tromboze kojima je dijagnostikovao antifosfolipidni sindrom. Posebno kod pacijenata koji su trostruko pozitivni (antitela lupusa, kardiolipinska antitela i anti-beta 2-glikoprotein antitela), terapija sa DOAC može se povezati sa povećanjem učestalosti ponovnog trombotičkog 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. Ovo 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 hirurških zahvata, apiksaban treba ponovo uključiti u terapiju u najkraćem mogućem roku, pod uslovom da klinička situacija to dozvoljava i da je postignuta odgovarajuća hemostaza (za kardioverziju videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata kojima se vrši kateterska ablacija zbog atrijske fibrilacije, terapiju apiksabanom ne treba prekinuti (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, trebalo bi ga u najkraćem mogućem roku ponovo uključiti u terapiju.

#### Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kod pacijenata koji su podvrgnuti neuroaksijalnoj anesteziji (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalnoj/epiduralnoj punkciji, a primaju antitrombotičnu terapiju u cilju prevencije tromboembolijskih

komplikacija, postoji rizik od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do produžene ili trajne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati ukoliko se postoperativno primenjuju stalni epiduralni kateteri ili istovremeno primenjuju lekovi koji utiču na hemostazu. Stalni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti najmanje 5 sati pre primene prve doze apiksabana. Rizik se takođe može povećati zbog traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije. Kod pacijenata treba često kontrolisati pojavu znakova i simptoma neuroloških oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, poremećaj funkcije creva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primeti neurološki ispad, neophodna je hitna dijagnostika i terapija. Pre neuroaksijalne intervencije lekar treba da razmotri odnos moguće koristi i rizika kod pacijenata koji su već na terapiji antikoagulansima u cilju trombopofilakse ili kod kojih se planira uvođenje ove terapije.

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

Hemodinamski nestabilni pacijenti sa PE ili pacijenti kojima je potrebna tromboliza ili embolektomija pluća  
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 sa aktivnim kancerom mogu biti izloženi visokom riziku od venskog tromboembolizma 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

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

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-29 mL/min) i pacijenti sa kreatininom u serumu  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromola/L) i starosnim dobom  $\geq 80$  godina ili telesnom masom  $\leq 60$  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 pacijenta (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).

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

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

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

Ne preporučuje se upotreba apiksabana kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir). Ovi 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 kantaron) 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 VTE kod elektivne hirurške zamena kuka ili kolena, za prevenciju moždanog udara 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.

#### Hirurška intervencija nakon preloma kuka

Klinička ispitivanja apiksabana u cilju utvrđivanja efikasnosti i bezbednosti kod pacijenata koji su podvrgnuti hirurškoj intervenciji nakon preloma kuka nisu sprovedena. Zbog toga se ne preporučuje njegova primena kod ovih pacijenata.

#### Laboratorijski parametri

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

#### *Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*

Lek Aboxoma sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

### **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 PIK 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, itraconazol, 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 PIK apiksabana i povećanja od 1,3 puta  $C_{max}$  apiksabana. Naproksen (500 mg pojedinačna doza), koji je inhibitor P-gp ali ne i inhibitor CYP3A4, doveo je do povećanja od 1,5 puta prosečne vrednosti PIK apiksabana i povećanja od 1,6 puta  $C_{max}$  apiksabana. Klaritromicin (500 mg dva puta dnevno) koji je inhibitor P-gp i snažan inhibitor CYP3A4, doveo je do povećanja od 1,6 puta prosečne vrednosti PIK 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 PIK apiksabana i 42% smanjenja  $C_{max}$  apiksabana. Istovremena primena apiksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantaron) može takođe dovesti do smanjenja koncentracije apiksabana u plazmi. Nije potrebno prilagođavanje doze apiksabana pri istovremenoj terapiji sa ovim lekovima, međutim kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp apiksaban treba primenjivati sa oprezom za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamena kuka ili kolena, 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 slučajevima zamene antikoagulantne terapije kada je UFH dat u dozi koja je neophodna da održava otvoren centralni venski ili arterijski kateter ili kad UFH je dat tokom kateterske ablacije za atrijalnu fibrilaciju (videti odeljak 4.3).

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

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

Apiksaban istovremeno primenjen sa klopidogrelom (75 mg jednom dnevno) ili sa kombinacijom 75 mg klopidogrela i 162 mg ASA jednom dnevno ili sa prasugrelom (60 mg, a zatim 10 mg jednom dnevno) u kliničkim ispitivanjima faze I nije doveo do relevantnog produženja vremena krvarenja ili do dalje inhibicije agregacije trombocita, u poređenju sa primenom antitrombocitnih lekova bez apiksabana. Povećanja 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 PIK 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 ili NSAIL (uključujući acetilsalicilnu kiselinu) i/ili inhibitorima receptora P2Y<sub>12</sub> treba sprovoditi sa oprezom zbog povećanog rizika od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Nema dovoljno informacija o istovremenoj primeni, inhibitori agregacije trombocita kao što su: antagonisti GPIIb/IIIa receptora, dipiridamol, dekstran i sulfinpirazon) ili sa drugim trombolitičkim lekovima. S obzirom

da ti lekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se njihova istovremena primena 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 relevantno dejstvo na farmakokinetiku apiksabana. Nakon primene ova dva leka zajedno, prosečna vrednost PIK apiksabana bila je 15% niža, odnosno vrednost  $C_{max}$  apiksabana bila je 18% niža nego kada se ovi lekovi primenjuju pojedinačno. Primena 10 mg apiksabana sa 40 mg famotidina nije imala dejstvo na PIK ili  $C_{max}$  apiksabana.

#### Dejstvo apiksabana na druge lekove

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

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

#### *Digoksin*

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

#### *Naproksen*

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

#### *Atenolol*

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

#### *Aktivni uglj*

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

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni apiksabana kod trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazale direktna ili indirektna štetna dejstva (videti odeljak 5.3). Kao 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 pokazuju da se apiksaban izlučuje u mleko (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik po novorođenčad i odojčad.

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

### Plodnost

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

odeljak 5.3).

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Apiksaban 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 sedam kliničkih ispitivanja faze III sa ukupno više od 21000 pacijenata: preko 5000 pacijenata u VTEp ispitivanjima, preko 11000 pacijenata u NVAF ispitivanjima i preko 4000 pacijenata u VTEt ispitivanjima (terapija VTE), za prosečno ukupno vreme izloženosti od 20 dana u VTEp ispitivanjima, 1,7 godina u NVAF ispitivanjima i 221 dan u VTEt ispitivanjima (videti odeljak 5.1).

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

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

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

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

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 2 prikazane su neželjene reakcije prema klasama sistema organa i učestalosti upotrebom sledećih konvencija: veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retke ( $< 1/10000$ ); nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) za VTEp, NVAF i VTEt, redom.

**Tabela 2: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija**

Klasa sistema organa	Prevenција VTE kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zameni kuka ili kolena (VTEp)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa NVAF koji imaju jedan ili više faktora rizika (NVAF)	Terapija DVT i PE, kao i prevenција ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			
Anemija	Česta	Česta	Česta
Trombocitopenija	Povremena	Povremena	Česta

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			
Preosetljivost, alergijski edem i anafilaksa	Retko	Povremena	Povremena
Pruritus	Povremena	Povremena	Povremena*
Angioedem	Nepoznata	Nepoznata	Nepoznata
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			
Moždano krvarenje†	Nepoznata	Povremena	Retka
<i>Poremećaji oka</i>			
Krvarenje u oku (uključujući konjunktivalno krvarenje)	Retko	Česta	Povremena
<i>Vaskularni poremećaji</i>			
Krvarenje, hematom	Česta	Česta	Česta
Hipotenzija (uključujući hipotenziju povezanu sa procedurom)	Povremena	Česta	Povremena
Intraabdominalno krvarenje	Nepoznata	Povremena	Nepoznata
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			
Epistaksa	Povremena	Česta	Česta
Hemoptiza	Retka	Povremena	Povremena
Krvarenje iz respiratornog trakta	Nepoznata	Retka	Retka
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			
Mučnina	Česta	Česta	Česta
Gastrointestinalno krvarenje	Povremena	Česta	Česta
Hemoroidalno krvarenje	Nepoznata	Povremena	Povremena
Krvarenje u ustima	Nepoznata	Povremena	Česta
Hematohezija	Povremena	Povremena	Povremena
Rektalno krvarenje, gingivalno krvarenje	Retka	Česta	Česta
Retroperitonealno krvarenje	Nepoznata	Retka	Nepoznata
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			
Izmenjene vrednosti funkcionalnih testova jetre, povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze, povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećanje vrednosti bilirubina u krvi	Povremena	Povremena	Povremena
Povećanje vrednosti gama-glutamilttransferaze	Povremena	Česta	Česta
Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze	Povremena	Povremena	Česta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Kožni osip	Nepoznata	Povremena	Česta
Alopecija	Retka	Povremena	Povremena
Multiformni eritem	Nepoznata	Veoma retka	Nepoznata
Kožni vaskulitis	Nepoznata	Nepoznata	Nepoznata
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			
Mišićno krvarenje	Retka	Retka	Povremena
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			
Hematurija	Povremena	Česta	Česta
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			

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

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

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

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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

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

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 relevantnih neželjenih dejstava.

Kod zdravih ispitanika, nakon unosa doze od 20 mg apiksabana, primena aktivnog uglja posle 2 sata smanjila je prosečnu PIK vrednost 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 situaciji kada je potrebno poništiti antikoagulantno dejstvo leka zbog životno ugrožavajućeg ili nekontrolisanog krvarenja, dostupan je lek za reverziju anti-faktor Xa aktivnosti (videti odeljak 4.4). Trebalo bi razmotriti primenu 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. Još uvek nema iskustva sa upotrebom rekombinantnog faktora VIIa kod osoba koje primaju apiksaban. U zavisnosti od toka krvarenja, treba razmotriti ponovnu primenu rekombinantnog faktora VIIa uz odgovarajuću titraciju doze.

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

Hemodijaliza je smanjila PIK vrednost 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 potentni, 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 kod životinjskih modela su pokazale antitrombocitnu efikasnost u sprečavanju arterijske i venske tromboze pri dozama koje održavaju hemostazu.

#### Farmakodinamsko dejstvo

Farmakodinamsko dejstvo 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 testova anti-faktor Xa aktivnosti, međutim rezultati se razlikuju u zavisnosti od testa. Podaci iz kliničkih ispitivanja su dostupni samo za Rotachrom<sup>®</sup> 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 antifaktor 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 antifaktor Xa aktivnosti za svaku indikaciju. Kod pacijenata koji su primali apiksaban za prevenciju VTE nakon elektivne hirurške zamene kuka ili kolena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija manja od 1,6 puta. 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.

<b>Tabela 3: Predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrednosti anti-faktor Xa aktivnosti</b>				
	<b>Apiksaban C<sub>max</sub> (nanogram/mL)</b>	<b>Apiksaban C<sub>min</sub> (nanogram/mL)</b>	<b>Maksimalna anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (i.j./mL)</b>	<b>Minimalna anti-faktor Xa aktivnost apiksabana (i.j./mL)</b>
	medijana [5, 95. percentil]			
<i>Prevencija VTE: elektivna hirurška zamena kuka ili kolena</i>				
2,5 mg dva puta dnevno	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAf</i>				
2,5 mg dva puta dnevno*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dva puta dnevno	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Terapija DVT, terapija PE, prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt)</i>				
2,5 mg dva puta dnevno	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dva puta dnevno	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dva puta dnevno	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

#### Klinička efikasnost i bezbednost

##### Prevencija VTE (VTEp): elektivna hirurška zamena kuka ili kolena

Klinički program ispitivanja apiksabana je dizajniran da pokaže efikasnost i bezbednost apiksabana u prevenciji VTE u širokom opsegu kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj zameni kuka ili kolena. Ukupno 8464 pacijenta je randomizovano u dva pivotalna, dvostruko slepa, multinacionalna ispitivanja koja su poredila 2,5 mg apiksabana primenjenog oralno dva puta dnevno (4236 pacijenata) ili 40 mg enoksaparina jednom dnevno (4228 pacijenata). Ukupno je bilo uključeno 1262 pacijenta (618 u apiksaban grupi) starosnog doba 75 godina i više, 1004 pacijenta (499 u apiksaban grupi) sa malom telesnom masom ( $\leq 60$  kg), 1495 pacijenata (743 u apiksaban grupi) sa BMI  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> i 415 pacijenata (203 u apiksaban grupi) sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

ADVANCE-3 ispitivanje uključilo je 5407 pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj zameni kuka,

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

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

Apiksaban je pokazao statistički superiornije smanjenje primarnog parametra praćenja ishoda, koji se sastojao od svih VTE/ smrti usled svih uzroka, kao i glavnog VTE parametra praćenja ishoda, koji se sastojao od proksimalne DVT, plućne embolije bez smrtnog ishoda (PE) i smrtnog ishoda povezanog sa VTE, u poređenju sa enoksaparinom kod elektivne hirurške zamene kuka i kolena (videti Tabelu 4).

**Tabela 4: Rezultati efikasnosti pivotalnog ispitivanja faze III**

Ispitivanje	ADVANCE-3 (kuk)			ADVANCE-2 (koleno)		
	Apiksaban	Enoksapin	p-vrednost	Apiksaban	Enoksapin	p-vrednost
Doza	2,5 mg	40 mg			2,5 mg	
Trajanje terapije	oralno dva puta dnevno	supkutano jednom dnevno		oralno dva puta dnevno	supkutano jednom dnevno	
	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d	
Ukupni VTE/smrt usled svih uzroka						
Broj događaja/ispitanika	27/1949	74/1917	< 0,0001	147/976	243/997	< 0,0001
Stopa događaja	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
Relativni rizik	0,36			0,62		
95% CI	(0,22; 0,54)			(0,51; 0,74)		
Veliki VTE						
Broj događaja/ispitanika	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Stopa događaja	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Relativni rizik	0,40			0,50		
95% CI	(0,15; 0,80)			(0,26; 0,97)		

Bezbednosni parametri praćenja ishoda kao značajno krvarenje, koje se sastojalo od velikog krvarenja kao i klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko (engl. *clinically relevant non-major* - CRNM), i kao svi tipovi krvarenja, pokazali su slične stope za pacijente lečene sa 2,5 mg apiksabana u poređenju sa 40 mg enoksaparina (videti Tabelu 5). Svi kriterijumi krvarenja uključivali su krvarenje na mestu hirurškog zahvata.

**Tabela 5: Rezultati krvarenja za pivotalno ispitivanje faze III\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2,5 mg oralno dva puta dnevno 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg supkutano jednom dnevno 35 ± 3 d	Apiksaban 2,5 mg oralno dva puta dnevno 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg supkutano jednom dnevno 12 ± 2 d
Svi lečeni pacijenti	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
<i>Period lečenja</i> <sup>1</sup>				



Veliki	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Smrtni ishod	0	0	0	0
Veliki+ CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Sve	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Postoperativni period lečenja<sup>2</sup></b>				
Veliki	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Smrtni ishod	0	0	0	0
Veliki+ CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Sve	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\* Svi kriterijumi krvarenja uključili su krvarenje na hirurškom mestu

<sup>1</sup> Uključuje događaje koji se javljaju nakon prve doze enoksaparina (pre operacije)

<sup>2</sup> Uključuje događaje koji se javljaju nakon prve doze apiksabana (posle operacije)

Ukupna incidencija neželjenih reakcija krvarenja, anemije i izmenjenih vrednosti transaminaza (npr. koncentracije ALT) bila je brojčano niža kod pacijenata na apiksabanu u poređenju sa enoksparinom u fazi II i fazi III ispitivanja kod elektivne hirurške zamene kuka i kolena.

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

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

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

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

#### ARISTOTLE ispitivanje

U ARISTOTLE ispitivanju, ukupno 18201 pacijent je randomizovan da prima dvostruko slepu terapiju sa 5 mg apiksabana dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno kod odabranih pacijenata [4,7%], videti odeljak 4.2) ili varfarinom (ciljani INR opseg 2,0-3,0), pacijenti su bili izloženi ispitivanom leku u proseku 20 meseci. Prosečno starosno doba bilo je 69,1 godina, prosečni CHADS<sub>2</sub> skor bio je 2,1, a 18,9% pacijenata je prethodno imalo moždani udar ili TIA.

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

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

	<b>Apiksaban N=9120 n (%/god)</b>	<b>Varfarin N=9081 n (%/god)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>p- vrednost</b>
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 vrednosti procenata vremena u okviru terapijskog opsega (engl. *time in therapeutic range* - TTR) (INR 2-3) bila je 66%.

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

Ključni sekundarni parametri praćenja ishoda (veliko krvarenje i smrt usled svih uzroka) su testirani u predefinisanoj hijerarhijskoj strategiji testiranja u cilju kontrole sveukupne greške tipa I u kliničkom ispitivanju. Takođe je postignuta statistički značajna superiornost u ključnim sekundarnim parametrima praćenja ishoda kako kod velikog krvarenja tako i kod smrti usled svih uzroka (videti Tabelu 7). Uočena korist apiksabana u pogledu smrti usled svih uzroka u odnosu na varfarin smanjena je kada se poboljša praćenje INR.

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

	<b>Apiksaban</b> N = 9088 n (%/godišnje)	<b>Varfarin</b> N = 9052 n (%/godišnje)	<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>p- vrednost</b>
Ishodi krvarenja				
Veliko*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Smrtni ishod	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakranijalno	52 (0,33)	122 (0,80)		
Veliko+ CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Sve	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Ostali parametri praćenja ishoda				
Smrt 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 CHADS<sub>2</sub> 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 gornjeg gastrointestinalnog trakta, donjeg gastrointestinalnog trakta i rektalno krvarenje) iznosila je 0,76%/godini za apiksaban i 0,86%/godini za varfarin.

Rezultati velikog krvarenja za prethodno definisane podgrupe, uključujući CHADS<sub>2</sub> 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.

#### AVERROES ispitivanje

U AVERROES ispitivanju, 5598 pacijenata procenjeno neodgovarajućim za VKA od strane istraživača bilo je randomizovano da prima terapiju sa 5 mg apiksabana dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno kod odabranih pacijenata [6,4%], videti odeljak 4.2) ili sa 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 CHADS<sub>2</sub> skor bio je 2,0, a 13,6% pacijenata je prethodno imalo moždani udar ili TIA.

Uobičajeni razlozi nepodobnosti za VKA terapiju u AVERROES ispitivanju obuhvatali su nemogućnost/odsustvo verovatnoće da se postigne INR pri potrebnim intervalima (42,6%), odbijanje pacijenta da primi VKA terapiju (37,4%), CHADS<sub>2</sub> 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 kod primarnog parametra praćenja ishoda prevencije moždanog udara (hemoragičnog, ishemijskog ili nespecificiranog) ili sistemske embolije (videti Tabelu 8) u poređenju sa ASA.

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

	<b>Apiksaban N = 2807 n (%/godišnje)</b>	<b>ASA N = 2791 n (%/godišnje)</b>	<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>p- vrednost</b>
Moždani udar ili sistemska embolija *	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecifican	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 ishoda.

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

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

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

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

† Klinički značajna ali nisu velika

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

Otvoreno, randomizovan, kontrolisano, 2 po 2 dizajnirano ispitivanje AUGUSTUS, u kom je učestvovalo 4614 pacijenata sa NVAF koji su imali akutni koronarni sindrom (43%) i/ili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (56%). Svi pacijenti su primili osnovnu terapiju inhibitorom receptora P2Y12 (klopidogrel: 90,3%) propisano prema lokalnom standardnom 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 dnevno ako su ispunjena dva ili više kriterijuma za smanjenje doze; 4,2 % je primilo manju dozu) ili antagonista vitamina K odnosno ASA (81 mg jednom dnevno) ili placebo. Srednje životno doba bilo je 69,9 godina, 94 % randomizovanih pacijenata imalo je CHA2DS2-VASc rezultat > 2, a 47 % imalo je HAS-BLED rezultat > 3. Kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala lek iz grupe antagonista vitamina K deo vremena unutar terapijske širine (INR 2-3) iznosio je 56 %, pri čemu je 32 % vremena bilo ispod, a 12 % iznad terapijske širine.

Primarni cilj ispitivanja AUGUSTUS bila je procena sigurnosti primene sa primarnim parametrom praćenja ishoda velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. Prilikom poređenja apiksabana i antagonista vitamina K mera primarnog ishoda sigurnosti velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u šestom mesecu primene pojavila se kod 241 (10,5 %) pacijenta 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 analize koje su koristile podgrupe prema vremenu unutar terapijske širine pokazale su da je najveća stopa krvarenja bila povezana sa najnižim kvartalom vremena unutar terapijske širine. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvišeg kvartala vremena unutar terapijske širine. Prilikom poređenja ASA-a i placeba mera primarnog ishoda sigurnosti velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u šestom mesecu primene pojavila se kod 367 (16,1 %) pacijenta u grupi koja je primala ASA i kod 204 (9,0 %) pacijenta u grupi koja je primala placebo (HR = 1,88; 95 % CI: 1,58; 2,23; dvostrani p < 0,0001).

Konkretno se kod pacijenata 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 pacijenta koji su primali lek iz grupe antagonista vitamina K se veliko ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko, pojavilo kod 208 (18,5 %) pacijenta u grupi koja je primala ASA i kod 122 (10,8 %) pacijenta u grupi koja je primala placebo.

Drugi efekti lečenja bili su procenjeni kao sekundarni cilj ispitivanja sa merama kompozitnog parametra praćenja ishoda.

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

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Otvoreno, multicentrično ispitivanje EMANATE uključilo je 1500 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 DVT i/ili PE nakon 6 do 12 meseci antikoagulantne terapije za DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT). Oba ispitivanja su randomizovana, duplo-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 po slepoj metodi.

#### AMPLIFY ispitivanje

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  $\geq$  2) i varfarin (ciljni INR opseg 2,0-3,0) oralno tokom 6 meseci.

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

Kod pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, prosečni procenat vremena u okviru terapijskog opsega (INR 2,0 – 3,0) bio je 60,9. 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 apiksaban nije bio inferioran u odnosu na enoksaparin/varfarin u kombinovanom primarnom parametru praćenja ishoda utvrđene rekurentne simptomatske VTE (DVT bez smrtnog ishoda ili PE bez smrtnog ishoda) ili smrti usled VTE (videti Tabelu 10).

Tabela 10: Rezultati efikasnosti iz AMPLIFY ispitivanja

	<b>Apiksaban N=2609 n (%)</b>	<b>Enoksaparin/Varfarin N=2635 n (%)</b>	<b>Relativni rizik (95% CI)</b>
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 bezbednosni parametar praćenja ishoda bilo je veliko krvarenje. U ovoj studiji apiksaban je postigao statističku superiornost u odnosu na enoksaparin/varfarin u primarnom bezbednosnom ishodu [relativni rizik 0,31; 95% interval pouzdanosti (0,17; 0,55), p-vrednost <0,0001] (videti Tabelu 11).

Tabela 11: Rezultati krvarenja iz AMPLIFY ispitivanja

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

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

#### AMPLIFY-EXT ispitivanje

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.

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

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

Tabela 12: Rezultati efikasnosti iz AMPLIFY-EXT ispitivanja

	<b>Apiksaban</b>	<b>Apiksaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Relativni rizik (95% CI)</b>	
	<b>2,5 mg</b> <b>(N=840)</b>	<b>5,0 mg</b> <b>(N=813)</b>	<b>(N=829)</b>	<b>Apiksaban</b> <b>2,5 mg u</b> <b>odnosu na</b> <b>placebo</b>	<b>Apiksaban</b> <b>5,0 mg u</b> <b>odnosu na</b> <b>placebo</b>
	n (%)				
Rekurentna VTE ili smrt usled svih uzroka	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
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 složenog ishoda, 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 bezbednosni ishod 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 na placebo (videti Tabelu 13).

**Tabela 13: Rezultati krvarenja iz AMPLIFY-EXT ispitivanja**

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

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

## Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja apiksabana u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa venskom i arterijskom embolijom i trombozom (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 PIK ili  $C_{max}$  apiksabana u dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzeti uz obrok ili nezavisno od obroka.

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

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

Nakon primene izdrobljene tablete apiksabana od 5 mg suspendovane u 60 mL 5% 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 ( $V_{ss}$ ) je približno 21 litar.

### Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban ima nekoliko puteva eliminacije. Od primenjenih doza apiksabana na ljudima, približno 25% podleže metaboličkoj razgradnji, a većina preko fecesa. Izlučivanje apiksabana putem bubrega iznosi približno 27% ukupnog klirensa. Dodatno izlučivanje putem bilijarnog sistema utvrđeno je u kliničkim, a direktno izlučivanje putem intestinalnog sistema utvrđeno je u pretkliničkim studijama.

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

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

### Stariji pacijenti

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

### Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje bubrežne funkcije nema uticaja na maksimalnu koncentraciju apiksabana. Procenom izmerenih vrednosti klirensa kreatinina utvrđeno je povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije. Kod osoba sa blagim (klirens kreatinina 51-80 mL/min), umerenim (klirens kreatinina 30-



50 mL/min) i teškim (klirens kreatinina 15-29 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije apiksabana u plazmi (PIK) bile su povećane 16, 29 odnosno 44 %, u poređenju sa osobama sa normalnim klirensom kreatinina. Oštećenje funkcije bubrega nema očigledan uticaj na odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti.

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

#### 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 ispitanika bele, azijske i afričko-američke rase. Nalazi populacione farmakokinetičke analize kod pacijenata koji su primili apiksaban su bili uglavnom u skladu sa rezultatima ispitivanja faze I.

#### 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 primarnih parametara praćenja ishoda (anti-faktor Xa aktivnost, INR, PT, aPTT) posle primene širokog opsega doza (0,5 – 50 mg). Odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti se najbolje opisuje linearnim modelom. PK/PD odnos 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.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Jezgro tablete:*

Laktoza, monohidrat  
Celuloza, mikrokristalna  
Kroskarmeloza-natrijum  
Natrijum-laurilsulfat  
Hidroksietilceluloza  
Magnezijum-stearat

*Film (obloga) tablete:*

Hipromeloza  
Titan-dioksid (E171)  
Talk  
Propilenglikol

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVDC/PVC//Al) sa 10 ili 20 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 1 blisterom sa 10 film tableta (ukupno 10 film tableta) ili 3 blistera sa po 20 film tableta (ukupno 60 film tableta), Karticom sa upozorenjima za pacijenta i Uputstvom 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**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj prve dozvole:

*Aboxoma, 10 x 2,5 mg, film tablete:* 515-01-04290-20-001

*Aboxoma, 60 x 2,5 mg, film tablete:* 515-01-04291-20-001

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

Datum prve dozvole: 13.10.2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktober, 2022.