# SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

## 1. IME LIJEKA
**TROMBOMELT**
**2,5 mg, film tableta**
*apiksaban*

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV
Jedna film tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

Pomoćna supstanca s potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 0,84 mg laktoza monohidrata (vidjeti odjeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK
Film tableta.
Žute, okrugle, bikonveksne film tablete.

## 4. KLINIČKI PODACI
### 4.1. Terapijske indikacije
Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (eng. venous thromboembolic events, VTE) kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka ili koljena.

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

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

### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevencija VTE (VTEp): elektivna hirurška zamjena kuka ili koljena
Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg dva puta dnevno, uzeta peroralno. Početnu dozu treba uzeti od 12 do 24 sati nakon operacije.
Ljekari treba da uzmu u obzir potencijalne koristi ranijeg postizanja antikoagulantnog efekta za VTE profilaksu, kao i rizike od postoperativnog krvarenja, prilikom odlučivanja o vremenu primjene lijeka u skladu s preporučenim vremenskim okvirom.

*Pacijenti koji se podvrgavaju hirurškoj zamjeni kuka*
Preporučeno trajanje terapije je od 32 do 38 dana.

*Pacijenti koji se podvrgavaju hirurškoj zamjeni koljena*
Preporučeno trajanje terapije je od 10 do 14 dana.

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF)
Preporučena doza apiksabana je 5 mg dva puta dnevno i uzima se peroralno.

*Smanjenje doze*
Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg dva puta dnevno i uzima se peroralno kod pacijenata sa NVAF i koji imaju najmanje dvije od sljedećih karakteristika: starosna dob ≥80 godina, tjelesna masa ≤60 kg ili kreatinin u serumu ≥1,5 mg/dl (133 mikromola/l).

Terapiju bi trebalo dugoročno nastaviti.



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

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 peroralno tokom prvih 7 dana, a zatim 5 mg dva puta dnevno peroralno. Prema dostupnim medicinskim vodičima, kratkotrajna terapija (najmanje 3 mjeseca) se preporučuje za pacijente koji imaju prolazne faktore rizika (npr. skorašnja operacija, trauma, imobilizacija).

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

Tabela 1.

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

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

Propuštena doza
U slučaju propuštene doze, pacijent bi trebalo odmah da uzme lijek Trombomelt i potom nastavi s uzimanjem lijeka dva puta dnevno kao i ranije.

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

*Prelazak sa terapije antagonistom vitamina K (VKA) na lijek Trombomelt*
Kada pacijenti prelaze sa terapije antagonistom vitamina K (VKA) na lijek Trombomelt, treba prestati s uzimanjem varfarina ili druge VKA terapije i početi s uzimanjem lijeka Trombomelt kada je internacionalni normalizovani odnos (INR) <2,0.

*Prelazak sa lijeka Trombomelt na terapiju antagonistom vitamina K (VKA)*
Kada pacijenti prelaze sa lijeka Trombomelt na terapiju antagonistom vitamina K, treba nastaviti s primjenom lijeka Trombomelt još najmanje dva dana poslije započinjanja VKA terapije. Poslije dva dana istovremene primjene lijeka Trombomelt s antagonistom vitamina K, treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka Trombomelt, a zatim nastaviti s istovremenom primjenom lijeka Trombomelt i antagonista vitamina K dok INR ne dostigne vrijednosti ≥2,0.

*Pacijenti starije životne dobi*
VTEp i VTEt – Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljke 4.4. i 5.2).
NVAF – Nije potrebno prilagođavanje doze, osim u slučaju kada su ispunjeni kriterijumi za smanjenje doze (vidjeti *Smanjenje doze* na početku odjeljka 4.2).

*Oštećenje funkcije bubrega*
Kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, treba primijeniti sljedeće preporuke:
- za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamjene kuka ili koljena (VTEp), za terapiju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevenciju ponovnog javljanja DVT i PE (VTEt), nije potrebno prilagođavanje doze (*vidjeti odjeljak 5.2*).



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF sa kreatininom u serumu ≥1,5 mg/dl (133 mikromola/l) i starosne dobi ≥80 godina ili tjelesnom masom ≤60 kg, prilagođavanje doze je neophodno, kao što je gore navedeno. U slučaju odsustva kriterijuma za smanjenje doze (godine, tjelesna masa), nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15–29 ml/min) date su sljedeće preporuke (vidjeti odjeljke 4.4. i 5.2):
- za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamjene kuka ili koljena (VTEp), za terapiju tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE), kao i prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt), apiksaban treba primjenjivati s oprezom;
- za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, pacijenti bi trebali da primaju manju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno.

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

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

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

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

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

*Tjelesna masa*
VTEp i VTEt – Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljke 4.4. i 5.2).
NVAF – Nije potrebno prilagođavanje doze, osim u slučaju kada su ispunjeni kriterijumi za smanjenje doze (vidjeti podnaslov *Smanjenje doze* na početku odjeljka 4.2).

*Pol*
Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).

*Pacijenti podvrgnuti kateterskooj ablaciji(NVAF)*
Pacijenti mogu da nastave da uzimaju apiksaban dok su podvrgnuti kateterskoj ablaciji (vidjeti odjeljke 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 liječeni antikoagulansima, prije kardioverzije treba razmotriti isključenje tromba u lijevoj pretkomori koristeći slikom vođeni prikaz (tzv. transezofagealna ehokardiografija (TEE) ili kompjuterizovanu tomografiju [CT]), u skladu s utvrđenim medicinskim vodičima.

Početna terapija apiksabanom, 5 mg treba biti data dva puta dnevno za najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije da bi se obezbijedila adekvatna antikoagulacija (vidjeti odjeljak 5.1). Režim doziranja treba smanjiti na 2,5 mg apiksabana dva puta dnevno za najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza), kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za smanjenje doze (vidjeti iznad odjeljke *Smanjenje doze* i *Smanjena funkcija bubrega*).



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

Ako je kardioverzija potrebna prije nego što se primijeni 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 (vidjeti odjeljke *Smanjenje doze* i *Oštećenje funkcije bubrega* u tekstu iznad). Udarnu dozu je potrebno dati pacijentima najmanje dva sata prije kardioverzije (vidjeti odjeljak 5.1).

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

*Pacijenti sa NVAF i akutnim koronarnim sindromom (ACS) i/ili perkutanom koronarnom intervencijom (PCI)*
Postoji ograničeno iskustvo liječenja apiksabanom u preporučenoj dozi za NVAF pacijente kada se koristi u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima kod pacijenata sa ACS-om i/ili pacijenata podvrgnutim PCI nakon postizanja hemostaze (vidjeti odjeljke 4.4, 5.1).

*Pedijatrijska populacija*
Bezbjednost i efikasnost primjene apiksabana kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

*Način primjene*
Peroralna primjena.
Lijek Trombomelt bi trebalo progutati sa vodom, sa hranom ili bez nje.

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju cijelu tabletu, Trombomelt tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke ili da se pomiješaju s pireom od jabuke i odmah peroralno primijene (vidjeti odjeljak 5.2). Alternativno, Trombomelt tablete mogu da se izdrobe i suspenduju u 60 ml vode ili 5% rastvoru glukoze u vodi i odmah da se primijene putem nazogastrične sonde (vidjeti odjeljak 5.2).
Izdrobljene tablete lijeka Trombomelt su stabilne u vodi, 5% rastvoru glukoze u vodi, soku od jabuke, kao i u pireu od jabuke do 4 sata.

## 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Aktivno klinički značajno krvarenje.
- Oboljenje jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti odjeljak 5.2).
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim faktorom rizika za veliko krvarenje. To može da uključi postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičme, nedavni moždani, spinalni ili oftalmološki hirurški zahvat, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne anomalije.
- Istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulantim lijekom, npr. nefrakcionisanim heparinom, niskomolekurnim heparinima (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, dabigatran itd.) osim u specifičnom slučaju prelaska sa jedne na drugu antikoagulantnu terapiju (vidjeti odjeljak 4.2) ili kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama potrebnim da se održi otvoren centralni venski ili arterijski kateter (vidjeti odjeljak 4.5).

## 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

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



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

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

Dostupan je antidot aktivnosti antifaktora Xa.

Interakcije sa drugim lijekovima koji utiču na hemostazu
Zbog povećanog rizika od krvarenja, istovremena terapija sa drugim antikoagulansima je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3).
Istovremena primjena apiksabana s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja (vidjeti odjeljak 4.5).
Neophodan je oprez ukoliko se pacijenti istovremeno liječe selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), ili nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL), uključujući i acetilsalicilnu kiselinu (ASA).

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

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

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

U kliničkom ispitivanju pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom sa ACS-om i/ili podvrgnutim PCI i planiranim liječenjem P2Y12 inhibitorom, sa ili bez ASA, i oralnim antikoagulantom (bilo apiksaban ili VKA) na 6 mjeseci, istovremena upotreba ASA povećala je rizik od ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) velikog ili CRNM (Clinically Relevant Non-Major) krvarenja kod pacijenata liječenih apiksabanom sa 16,4% godišnje na 33,1% godišnje (vidjeti odjeljak 5.1).

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

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

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

Pacijenti s antifosfolipidnim sindromom
Direktni oralni antikoagulanti (DOACs) uključujući apiksaban se ne preporučuju kod pacijenata koji su u istoriji imali trombozu, kojima je dijagnostikovan antifosfolipidni sindrom. Naročito za pacijente koji su trostruko pozitivni (za lupusni antikoagulant, antikardiolipidna antitijela i anti-beta 2-glikoprotein I antitijela), terapija sa DOACs bi mogla biti povezana s povećanim stopama tromboembolijskih događaja u poređenju sa terapijom antagonista vitamin K.

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



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

Primjenu apiksabana treba prekinuti najmanje 24 sata prije elektivnih hirurških ili invazivnih procedura sa malim rizikom od krvarenja. Ovo podrazumijeva intervencije za koje se očekuje minimalna pojava krvarenja, ili krvarenja koja nisu kritična, ili kod kojih se krvarenje može lako kontrolisati.

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

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

Za pacijente koji su podvrgnuti kateterskoj ablaciji zbog atrijalne fibrilacije, terapiju apiksabanom ne treba prekidati (vidjeti odjeljke 4.2, 4.3. i 4.5).

Privremeni prestanak primjene
Prestanak primjene antikoagulansa, uključujući apiksaban, kod aktivnog krvarenja, elektivne operacije ili invazivnih procedura, dovodi pacijente do povećanog rizika od tromboze. Prekide antikoagulantne terapije treba izbjegavati, ali ako je privremena obustava primjene 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 antitrombocitnu terapiju u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija, postoji rizik od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do produžene ili trajne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati ukoliko se postoperativno primjenjuju stalni epiduralni kateteri ili istovremeno primjenjuju lijekovi koji utiču na hemostazu. Stalni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti najmanje 5 sati prije primjene prve doze apiksabana. Rizik se 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 crijeva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primijeti neurološki ispad, neophodna je hitna dijagnostika i terapija. Prije neuroaksijalne intervencije ljekar treba da razmotri odnos moguće koristi i rizika kod pacijenata koji su već na terapiji antikoagulansima u cilju tromboprofilakse ili kod kojih se planira uvođenje ove terapije.

Ne postoji kliničko iskustvo s 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 do 30 sati (odnosno dva poluvremena eliminacije) između posljednje doze apiksabana i izvlačenja katetera, a bar jednu dozu treba izostaviti prije izvlačenja katetera. Sljedeća doza apiksabana može se dati najmanje 5 sati poslije uklanjanja katetera. Kao kod svih novih antikoagulantnih lijekova, iskustvo sa neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga se savjetuje izuzetan oprez pri upotrebi apiksabana u prisustvu neuroaksijalne blokade.

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

Pacijenti s aktivnim karcinomom
Bezbjednost i efikasnost apiksabana u terapiji DVT, terapiji PE i prevenciji ponovnog javljanja DVT i PE (VTEt) kod pacijenata s aktivnim karcinomom nije utvrđena.

Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega
Ograničeno kliničko iskustvo ukazuje da su koncentracije apiksabana u plazmi povećane kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15–29 ml/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamjene kuka ili koljena (VTEp), za terapiju DVT, terapiju PE, kao i prevenciju ponovnog javljanja DVT i PE (VTEt), apiksaban treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15–29 ml/min) (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

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 ≥1,5 mg/dl (133 mikromola/l) i starosnom dobi ≥80 godina ili tjelesnom masom ≤60 kg, treba da primaju manju dozu apiksabana od 2,5 mg dva puta dnevno (vidjeti odjeljak 4.2).

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

Pacijenti starije životne dobi
Rizik od krvarenja može se povećati sa godinama pacijenata (vidjeti odjeljak 5.2).

Takođe, istovremenu primjenu apiksabana s ASA kod pacijenata starije životne dobi treba sprovoditi s oprezom zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja.

Tjelesna masa
Mala tjelesna masa (<60 kg) može povećati rizik od krvarenja (vidjeti odjeljak 5.2).

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

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

Lijek treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child– Pugh* A ili B) (vidjeti odeljke 4.2. i 5.2).

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

Interakcija s inhibitorima citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i P-glikoproteina (P-gp)
Ne preporučuje se upotreba lijeka 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). Ovi lijekovi mogu dvostruko da povećaju izloženost apiksabanu (vidjeti odjeljak 4.5) ili više u prisustvu dodatnih faktora koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje funkcije bubrega).

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

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

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

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



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

Laboratorijski parametri
Testovi koagulacije (npr. protrombinsko vrijeme [PT], INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme [aPTT]) su očekivano izmijenjeni prilikom primjene apiksabana imajući u vidu njegov mehanizam dejstva. Promjene uočene u testovima koagulacije pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podliježu većem stepenu promjenljivosti (vidjeti odjeljak 5.1).

Pomoćne supstance
Lijek Trombomelt film tableta sadrži laktozu monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom *Lapp* laktaze ili glukozo-galaktozne malapsorpcije ne smiju koristiti ovaj lijek.

Lijek Trombomelt sadrži natrijum
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 g) natrijuma po dozi, tako da se smatra da praktično ne sadrži natrijum.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

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

Ne preporučuje se primjena apiksabana kod pacijenata koji su istovremeno na 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) (vidjeti odjeljak 4.4).

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

Induktori CYP3A4 i P-gp
Istovremena primjena apiksabana sa rifampicinom, snažnim induktorom CYP3A4 i P-gp, dovela je do približno 54% smanjenja prosječne vrijednosti PIK apiksabana i 42% smanjenja $C_{max}$ apiksabana. Istovremena primjena apiksabana sa drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ili kantarion (*Hypericum perforatum*) može takođe dovesti do smanjenja koncentracije apiksabana u plazmi. Nije potrebno prilagođavanje doze apiksabana pri istovremenoj terapiji s ovim lijekovima, međutim kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp apiksaban treba primjenjivati s oprezom za prevenciju VTE kod elektivne hirurške zamjena kuka ili koljena, za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa NVAF, kao i za prevenciju ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE.
Ne preporučuje se primjena apiksabana za terapiju DVT i terapiju PE kod pacijenata koji su istovremeno na sistemskoj terapiji snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp, jer može biti narušena efikasnost ovog lijeka (vidjeti odjeljak 4.4).

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI/SNRI i NSAIL
Zbog povećanog rizika od krvarenja, istovremena terapija sa bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindikovana osim u posebnim okolnostima promjene antikoagulantne terapije kada se nefrakcionisani heparin daje u dozama neophodnim da se održi otvoren centralni venski ili arterijski kateter ili kada nefrakcionisani heparin se daje tokom kateterne ablacije zbog atrijalne fibrilacije (vidjeti odjeljak 4.3).

Nakon kombinovane primjene enoksaparina (40 mg pojedinačna doza) sa apiksabanom (5 mg pojedinačna doza) zapaženo je aditivno dejstvo na aktivnost antifaktora Xa.



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

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

Apiksaban istovremeno primijenjen sa klopidogrelom (75 mg jednom dnevno) ili sa kombinacijom 75 mg klopidogrela i 162 mg ASA jednom dnevno ili s 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 s primjenom antitrombocitnih lijekova bez apiksabana. Povećanja u testovima koagulacije (PT, INR i aPTT) bila su u skladu s efektima apiksabana kada je primijenjen sam.

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

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

Postoje ograničeni podaci o istovremenoj primjeni sa drugim inhibitorima agregacije trombocita (kao što su: antagonisti GPIIb/IIIa receptora, dipiridamol, dekstran i sulfinpirazon) i trombolitičkim lijekovima. Budući da ovi lijekovi povećavaju rizik od krvarenja, istovremena primjena s apiksabanom se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.4).

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

Dejstvo apiksabana na druge lijekove
U *in vitro* ispitivanjima s 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 zabilježene kod pacijenata. Apiksaban nije indukovao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentraciji do 20 mikromola. Stoga se ne očekuje da će apiksaban izmijeniti metabolički klirens istovremeno primijenjenih lijekova koji se metabolišu ovim enzimima. Apiksaban nije značajan inhibitor P-gp.
U ispitivanjima sprovedenim kod zdravih ispitanika, kao što je opisano u daljem tekstu, apiksaban nije značajno izmijenio farmakokinetiku digoksina, naproksena ili atenolola.

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

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

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

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



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podatka o primjeni apiksabana kod trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazale direktna ili indirektna štetna dejstva (vidjeti odjeljak 5.3). Kao mjera predostrožnosti, primjena apiksabana se ne preporučuje tokom trudnoće.

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

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

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

## 4.7. Uticaj lijeka 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 bezbjednosnog profila
Bezbjednost apiksabana je ispitana u sedam kliničkih ispitivanja faze III sa ukupno više od 21.000 pacijenata: preko 5000 pacijenata u VTEp ispitivanjima, preko 11.000 pacijenata u NVAF ispitivanjima i preko 4000 pacijenata u VTE ispitivanjima (terapija VTEt), za prosječno ukupno vrijeme izloženosti od 20 dana u VTEp ispitivanjima, 1,7 godina i 221 dan (vidjeti odjeljak 5.1).

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

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

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
U Tabeli 2. prikazane su neželjene reakcije prema klasama sistema organa i učestalosti upotrebom sljedećih konvencija: veoma česte (≥1/10); česte (≥1/100 do <1/10); povremene (>1/1000 do <1/100); rijetke (≥1/10.000 do < 1/1000); veoma rijetke (< 1/10.000); nepoznate (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka) za VTEp, NVAF i VTEt, redom.

Tabela 2.



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

| Klasa sistema organa | Prevencija VTE kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka ili koljena (VTEp) | Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa NVAF koji imaju jedan ili više faktora rizika (NVAF) | Terapija DVT i PE, kao i prevencija ponovnog javljanja (rekurencije) DVT i PE (VTEt) |
|---|---|---|---|
| *Poremećaji krvi i limfnog sistema* | | | |
| Anemija | Česta | Česta | Česta |
| Trombocitopenija | Povremena | Povremena | Česta |
| *Poremećaji imunosistema* | | | |
| Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksa | Rijetka | Povremena | Povremena |
| Pruritus | Povremena | Povremena | Povremena* |
| Angioedem | Nepoznata | Nepoznata | Nepoznata |
| *Poremećaji nervnog sistema* | | | |
| Moždano krvarenje† | Nepoznata | Povremena | Rijetka |
| *Poremećaji oka* | | | |
| Krvarenje u oku (uključujući konjunktivalno krvarenje) | Rijetka | Česta | Povremena |
| *Vaskularni poremećaji* | | | |
| Krvarenje, hematom | Česta | Česta | Česta |
| Hipotenzija (uključujući hipotenziju povezanu s procedurom) | Povremena | Česta | Povremena |
| Intraabdominalno krvarenje | Nepoznata | Povremena | Nepoznata |
| *Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji* | | | |
| Epistaksa | Povremena | Česta | Česta |
| Hemoptiza | Rijetka | Povremena | Povremena |
| Krvarenje iz respiratornog trakta | Nepoznata | Rijetka | Rijetka |
| *Gastrointestinalni poremećaji* | | | |
| Mučnina | Česta | Česta | Česta |
| Gastrointestinalno krvarenje | Povremena | Česta | Česta |
| Hemoroidalno krvarenje | Nepoznata | Povremena | Povremena |
| Krvarenje u ustima | Nepoznata | Povremena | Česta |
| Hematohezija | Povremena | Povremena | Povremena |
| Rektalno krvarenje, gingivalno krvarenje | Rijetka | Česta | Česta |
| Retroperitonealno krvarenje | Nepoznata | Rijetka | Nepoznata |



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Hepatobilijarni poremećaji* | | | |
| Izmijenjene vrijednosti funkcionalnih testova jetre, povećanje aspartat aminotransferaze, povećanje alkalne fosfataze u krvi, povećanje bilirubina u krvi | Povremena | Povremena | Povremena |
| Povećanje gama-glutamiltransferaze | Povremena | Česta | Česta |
| Povećanje alanin aminotransferaze | Povremena | Povremena | Česta |
| *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* | | | |
| Kožni osip | Nepoznata | Povremena | Česta |
| Alopecija | Rijetka | Povremena | Povremena |
| *Poremećaji mišićno-kosnog sistema i vezivnog tkiva* | | | |
| Mišićno krvarenje | Rijetka | Rijetka | Povremena |
| *Poremećaji bubrega i urinarnog sistema* | | | |
| Hematurija | Povremena | Česta | Česta |
| *Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki* | | | |
| Neuobičajeno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje | Povremena | Povremena | Česta |
| *Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene* | | | |
| Krvarenje na mjestu primjene | Nepoznata | Povremena | Povremena |
| *Ispitivanja* | | | |
| Pozitivan test na okultno krvarenje | Nepoznata | Povremena | Povremena |
| *Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije* | | | |
| Kontuzija | Česta | Česta | Česta |
| Postproceduralno krvarenje (uključujući postproceduralni hematom, krvarenje rane, hematom na mjestu punkcije krvnog suda i krvarenje na mjestu katetera), sekrecija iz rane, krvarenje reza (uključujući hematom na mjestu reza), operativno krvarenje | Povremena | Povremena | Povremena |
| Traumatsko krvarenje | Nepoznata | Povremena | Povremena |

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

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

Primjena apiksabana može biti povezana s 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 mjestom i stepenom, odnosno obimom krvarenja (vidjeti odjeljke 4.4. i 5.1).



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

**Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.
Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:
• putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijeka za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
• putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na imejl adresu: ndl@almbih.gov.ba).

### 4.9. Predoziranje

Predoziranje apiksabanom može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. U slučaju hemoragičnih komplikacija, potrebno je prekinuti terapiju i ispitati uzrok krvarenja. Takođe, treba razmotriti započinjanje odgovarajuće terapije, kao što je hirurško uspostavljanje hemostaze, transfuzija svježe zamrznute plazme ili primjena antidota za inhibitor faktora Xa.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, oralno primijenjen 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, primjena aktivnog uglja poslije 2 sata smanjila je prosječnu PIK vrijednost apiksabana za 50%, a poslije 6 sati za 27%, i nije imala uticaj na $C_{max}$ apiksabana. Prosječno poluvrijeme eliminacije apiksabana se smanjilo sa 13,4 sati kada je lijek primijenjen sam na 5,3 kod primjene aktivnog uglja 2 sata poslije apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog uglja 6 sati poslije apiksabana. Prema tome, primjena aktivnog uglja može biti od koristi u terapiji predoziranja apiksabanom ili prilikom njegovog nenamjernog unosa.

U slučaju životno ugrožavajućeg krvarenja koje se ne može kontrolisati pomenutim mjerama, trebalo bi ukoliko je dostupno, koristiti antidot inhibitora faktora Xa (vidjeti odjeljak 4.4). Primjenu protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa treba uzeti u obzir. Poništenje farmakodinamičkog dejstva apiksabana, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je očigledno na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka primjene 30-minutne infuzije 4-faktorskog protrombinskog kompleksa kod zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja kod osoba koje su primile apiksaban. Još uvijek nema iskustva s upotrebom rekombinantnog faktora VIIa kod osoba koje primaju apiksaban. U zavisnosti od toka krvarenja, treba razmotriti ponovnu primjenu rekombinantnog faktora VIIa uz odgovarajuću titraciju doze.

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

Hemodijaliza je smanjila PIK vrijednost apiksabana za 14% kod ispitanika u završnoj fazi bubrežne bolesti, nakon peroralne primjene jedne doze apiksabana od 5 mg. Na osnovu toga, nije vjerovatno da će hemodijaliza biti efikasna u slučaju predoziranja apiksabanom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamički 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 mjesta faktora Xa.



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

Ne zahtijeva antitrombin III za antitrombocitnu aktivnost. Apiksaban inhibira slobodnu frakciju faktora Xa, kao i frakciju koja je vezana u krvnom ugrušku, a također inhibira aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema direktan 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.

Farmakodinamički efekti

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

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

U Tabeli 3. u daljem tekstu prikazana je predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrijednosti antifaktor Xa aktivnosti. Kod pacijenata koji su primali apiksaban za prevenciju VTE nakon elektivne hirurške zamjene kuka ili koljena, 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.

**Tabela 3. Predviđena izloženost apiksabanu u stanju ravnoteže i vrijednosti antifaktor Xa aktivnosti**

| | Apiksaban Cmax (nanogram/ml) | Apiksaban Cmin (nanogram/ml) | Maksimalna anti-Xa aktivnost apiksabana (i. j./ml) | Minimalna anti-Xa aktivnost apiksabana (i. j./ml) |
|---|---|---|---|---|
| | medijana [5-ti, 95-ti percentil] | | | |
| *Prevencija VTE: elektivna hirurška zamjena kuka ili koljena* | | | | |
| 2,5 mg dva puta dnevno | 77 [41; 146] | 51 [23; 109] | 1,3 [0,67; 2,4] | 0,84 [0,37; 1,8] |
| *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 s prilagođenom dozom na osnovu 2-3 kriterijuma za smanjenje doze u ARISTOTLE ispitivanju



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

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

Klinička efikasnost i bezbjednost

*Prevencija VTE (VTEp): elektivna hirurška zamjena kuka ili koljena*

Klinički program ispitivanja apiksabana je dizajniran da pokaže efikasnost i bezbjednost apiksabana u prevenciji VTE u širokom opsegu kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka ili koljena. Ukupno 8464 pacijenta je randomizovano u dva pivotalna, duplo-slijepa, multinacionalna ispitivanja koja su poredila 2,5 mg apiksabana primijenjenog peroralno dva puta dnevno (4236 pacijenata) ili 40 mg enoksaparina jednom dnevno (4228 pacijenata). Ukupno je bilo uključeno 1262 pacijenta (618 u apiksaban grupi) starosne dobi 75 godina i više, 1004 pacijenta (499 u apiksaban grupi) sa niskom tjelesnom masom (≤60 kg), 1495 pacijenata (743 u apiksaban grupi) sa BMI ≥33 kg/m$^2$ i 415 pacijenata (203 u apiksaban grupi) s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.
ADVANCE-3 ispitivanje uključilo je 5407 pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj zamjeni kuka, a ADVANCE-2 ispitivanje uključilo je 3057 pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj hirurškoj zamjeni koljena. Ispitanici su primili 2,5 mg apiksabana oralno dva puta dnevno ili 40 mg enoksaparina supkutano jednom dnevno. Prva doza apiksabana data je od 12 do 24 sati postoperativno, dok je enoksaparin uključen od 9 do 15 sati prije operacije. I apiksaban i enoksaparin su davani 32–38 dana u ADVANCE-3 ispitivanju i 10–14 dana u ADVANCE-2 ispitivanju.

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

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

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

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



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

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

**Tabela 5. Rezultati krvarenja za pivotalno ispitivanje faze III***

| | ADVANCE-3 | | ADVANCE-2 | |
|---|---|---|---|---|
| | Apiksaban 2,5 mg peroralno dva puta dnevno 35 ± 3 d | Enoksaparin 40 mg supkutano jednom dnevno 35 ± 3 d | Apiksaban 2,5 mg peroralno dva puta dnevno 12 ± 2 d | Enoksaparin 40 mg supkutano jednom dnevno 12 ± 2 d |
| Svi liječeni | n = 2673 | n = 2659 | n = 1501 | n = 1508 |
| *Period liječenja*[1] | | | | |
| Veliki | 22 (0,8%) | 18 (0,7%) | 9 (0,6%) | 14 (0,9%) |
| Fatalni | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Veliki + CRNM | 129 (4,8%) | 134 (5,0%) | 53 (3,5%) | 72 (4,8%) |
| Sve | 313 (11,7%) | 334 (12,6%) | 104 (6,9%) | 126 (8,4%) |
| *Postoperativni period liječenja* [2] | | | | |
| Veliki | 9 (0,3%) | 11 (0,4%) | 4 (0,3%) | 9 (0,6%) |
| Fatalni | 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 mjestu
[1] Uključuje događaje koji se javljaju nakon prve doze enoksaparina (prije operacije)
[2] Uključuje događaje koji se javljaju nakon prve doze apiksabana (poslije operacije)

Ukupna incidencija neželjenih reakcija krvarenja, anemije i izmijenjenih vrijednosti transaminaza (npr. koncentracije ALT) bila je brojno niža kod pacijenata na apiksabanu u poređenju s enoksparinom u fazi II i fazi III ispitivanja kod elektivne hirurške zamjene kuka i koljena.
U ispitivanju hirurške zamjene koljena tokom predviđenog perioda terapije, u apiksaban grupi dijagnostikovana su 4 slučaja PE dok u u enoksaparin grupi nije zabilježen nijedan slučaj. Ne postoji objašnjenje za povećan broj slučajeva PE.

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

Ukupno 23.799 pacijenata je randomizovano u kliničkom programu (ARISTOTLE: apiksaban u odnosu na varfarin, AVERROES: apiksaban u odnosu na aspirin (ASA)) uključujući 11.927 pacijenata na apiksabanu. Program je dizajniran da pokaže efikasnost i bezbjednost 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:
- preležani moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIA),
- starosna dob ≥ 5 godina,
- hipertenzija,
- dijabetes melitus,



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

- simptomatska srčana insuficijencija (NYHA klasa ≥II).

*ARISTOTLE ISPITIVANJE*
U ARISTOTLE ispitivanju, ukupno 18.201 pacijenata je randomizovano da prima duplo-slijepu terapiju sa 5 mg apiksabana dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno kod odabranih pacijenata [4,7%], vidjeti odjeljak 4.2) ili varfarinom (ciljani INR opseg 2,0–3,0). Pacijenti su bili izloženi ispitivanom lijeku u prosjeku 20 mjeseci. Prosječna starosna dob bila je 69,1 godina, prosječni CHADS2 *(Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke [double weight])* skor bio je 2,1, a 18,9% pacijenata je prethodno imalo moždani udar ili TIA.

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

**Tabela 6. Ishodi efikasnosti kod pacijenata s atrijalnom fibrilacijom u ARISTOTLE ispitivanju**

| | Apiksaban N = 9120 n (%/god) | Varfarin N = 9081 n (%/god) | *Odnos rizika* (95% CI) | p-vrijednost |
|---|---|---|---|---|
| Moždani udar ili sistemska embolija | 212 (1,27) | 265 (1,60) | 0,79 (0,66, 0,95) | 0,0114 |
| Moždani udar | | | | |
| Ishemijski ili nespecifikovani | 162 (0,97) | 175 (1,05) | 0,92 (0,74, 1,13) | |
| Hemoragični | 40 (0,24) | 78 (0,47) | 0,51 (0,35, 0,75) | |
| Sistemska embolija | 15 (0,09) | 17 (0,10) | 0,87 (0,44, 1,75) | |

Kod pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, medijana vrijednosti procenata vremena u okviru terapijskog opsega (engl. time in therapeutic range – TTR) (INR 2-3) bila je 66%.
Apiksaban je pokazao smanjenje pojave moždanih udara i sistemske embolije u poređenju sa varfarinom preko različitih nivoa centralnog TTR; u okviru najvišeg kvartila TTR prema centru, *hazard ratio* za apiksaban u odnosu na varfarin bio je 0,73 (95% CI, 0,38; 1,40).
Ključni sekundarni parametri praćenja ishoda velikog krvarenja i smrti usljed svih uzroka su testirani u predefinisanoj hijerarhijskoj strategiji testiranja u cilju kontrole sveukupne greške tipa 1 u kliničkom ispitivanju. Takođe je postignuta statistički značajna superiornost u ključnim sekundarnim parametrima praćanja ishoda kako kod velikog krvarenja, tako i kod smrti usljed svih uzroka (vidjeti Tabelu 7). Uočena korist apiksabana u pogledu smrti usljed svih uzroka u odnosu na varfarin smanjena je kada se poboljša praćenje INR.

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

| | Apiksaban N = 9088 n (%/godišnje) | Varfarin N = 9052 n (%/godišnje) | *Odnos rizika* (95% CI) | p-vrijednost |
|---|---|---|---|---|
| Ishodi krvarenja | | | | |
| Veliko* | 327 (2,13) | 462 (3,09) | 0,69 (0,60; 0,80) | <0,0001 |
| Fatalno | 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 | | | | |



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Smrt usljed svih uzroka | 603 (3,52) | 669 (3,94) | 0,89 (0,80; 1,00) | 0,0465 |
| Infarkt miokarda | 90 (0,53) | 102 (0,61) | 0,88 (0,66; 1,17) | |

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

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, starosnu dob, tjelesnu masu, pol, stanje bubrežne funkcije, prethodni moždani udar ili TIA i dijabetes su u skladu s primarnim rezultatima efikasnosti za sveukupnu populaciju ispitanika u kliničkom ispitivanju.
Učestalost velikih gastrointestinalnih krvarenja po ISTH (uključujući krvarenje gornjeg gastrointestinalnog trakta, donjeg gastrointestinalnog trakta i rektalno krvarenje) iznosila je 0,76%/godini za apiksaban i 0,86%/godini za varfarin.
Rezultati velikog krvarenja za prethodno definisane podgrupe, uključujući CHADS2 skor, starosnu dob, tjelesnu masu, pol, stanje bubrežne funkcije, prethodni moždani udar ili TIA i dijabetes su u skladu s primarnim rezultatima efikasnosti za sveukupnu populaciju ispitanika u kliničkom ispitivanju.

*AVERROES ISPITIVANJE*
U AVERROES ispitivanju, 5598 pacijenata procijenjeno neodgovarajućim za VKA od strane istraživača bilo je randomizovano da prima terapiju sa 5 mg apiksabana dva puta dnevno (ili 2,5 mg dva puta dnevno kod odabranih pacijenata [6,4%], [vidjeti odjeljak 4.2]) ili sa ASA. ASA je davana jednom dnevno u dozi od 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) ili 324 mg (6,6%) prema procjeni istraživača. Pacijenti su bili izloženi ispitivanom lijeku u prosjeku 14 mjeseci. Prosječna starosna dob bila je 69,9 godina, prosječni CHADS2 skor bio je 2,0, a 13,6% pacijenata je prethodno imalo moždani udar ili TIA.
Uobičajeni razlozi nepodobnosti za VKA terapiju u AVERROES ispitivanju obuhvatali su nemogućnost / odsustvo vjerovatnoće da se postigne INR pri potrebnim intervalima (42,6%), odbijanje pacijenta da primi VKA terapiju (37,4%), $CHADS_2$ skor = 1 i ljekar nije preporučio VKA (21,3%), pacijent nije pouzdan da će se pridržavati uputstava VKA liječenja (15,0%) i teškoća / očekivana teškoća pri kontaktiranju pacijenta u slučaju hitne promjene doze (11,7%).
*AVERROES* ispitivanje je rano prekinuto, na osnovu preporuke nezavisnog Komiteta za kontrolu podataka, zbog jasnog dokaza da apiksaban smanjuje pojavu moždanog udara i sistemske embolije sa prihvatljivim bezbjednosnim profilom.
Ukupna stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija bila je 1,5% za apiksaban i 1,3% za *ASA* u *AVERROES* ispitivanju.
U ovom ispitivanju apiksaban je postigao statistički značajnu superiornost kod primarnog parametra praćenja ishoda prevencije moždanog udara (hemoragičnog, ishemijskog ili nespecifikovanog) ili sistemske embolije (vidjeti Tabelu 8) u poređenju sa *ASA*.

**Tabela 8. Ključni ishodi efikasnosti kod pacijenata s atrijalnom fibrilacijom u *AVERROES* ispitivanju**

| | Apiksaban N = 2807 n (%/godišnje) | *ASA* N = 2791 n (%/godišnje) | *Odnos rizika* (95% CI) | p-vrijednost |
|---|---|---|---|---|
| Moždani udar ili sistemska embolija * | 51 (1,62) | 113 (3,63) | 0,45 (0,32; 0,62) | <0,0001 |
| Moždani udar | | | | |
| Ishemijski ili nespecifikovani | 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; | |



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 1,17) | |
| Smrt usljed svih uzroka† | 111 (3,51) | 140 (4,42) | 0,79 (0,62; 1,02) | 0,068 |

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

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

**Tabela 9. Događaji (krvarenja) kod pacijenata s atrijalnom fibrilacijom u AVERROES ispitivanju**

| | **Apiksaban N = 2798 n (%/god)** | **ASA N = 2780 n (%/god)** | ***Odnos rizika* (95%CI)** | **p-vrijednost** |
|---|---|---|---|---|
| Veliko* | 45 (1,41) | 29 (0,92) | 1,54 (0,96, 2,45) | 0,0716 |
| Fatalno, 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 s NVAF i akutnim koronarnim sindromom (ACS) i/ili oni koji se podvrgavaju PCI*
AUGUSTUS, otvoreno, randomizovano kontrolisano, 2 na 2 faktorijalno dizajnirano ispitivanje je uključivalo 4614 pacijenata s NVAF koji su imali akutni koronarni sindrom (43%) i/ili su se podvrgnuli PCI (56%). Svi pacijenti primili su pozadinsku terapiju s inhibitorom P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) propisano po lokalnom standardu njege.

Pacijenti su randomizovani do 14 dana nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS) i/ili PCI ili na apiksaban 5 mg dva puta dnevno (2,5 mg dva puta dnevno ako su ispunjena dva ili više kriterijuma za smanjenje doze; 10% su primili niže doze) ili VKA te ili na acetilsalicilnu kiselinu (81 mg jednom dnevno) ili placebo.
Prosječna starost iznosila je 69,9 godina, 94% randomizovanih pacijenata imalo je skor CHA2DS2-VASc >2, a 47% imalo je skor HAS-BLED >3. Za pacijente randomizovane na VKA, omjer vremena u terapijskom rasponu (TTR) (INR 2–3) iznosio je 56%, sa 32% vremena ispod TTR-a i 12% iznad TTR-a.

Primarni cilj ispitivanja AUGUSTUS bio je procjena sigurnosti, s primarnim ishodom velikog ISTH i i CRNM krvarenja. Kod apiksabana naspram VKA, primarni sigurnosni ishod velikog ISTH ili CRNM krvarenja u 6. mjesecu dogodio se kod 241 (10,5%) i 332 (14,7%) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban, odnosno, u grupi koja je primala VKA (HR = 0,69, 95% interval pouzdanosti: 0,58, 0,82; 2-strani p<0,0001 za neinferiornost, te p<0,0001 za superiornost). Za VKA, dodatne analize upotrebom podgrupa za TTR pokazale su da je najviša stopa krvarenja povezana sa najnižim kvartilom TTR-a. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvišeg kvartila TTR-a.

Kod acetilsalicilne kiseline naspram placeba, primarni sigurnosni ishod velikog ISTH ili CRNM krvarenja u 6. mjesecu dogodio se kod 367 (16,1%) i 204 (9,0%) pacijenta u grupi koja je primala ASA, odnosno, u grupi koja je primala placebo (HR = 1,88, 95% interval pouzdanosti: 1,58, 2,23; dvostrana p<0,0001).

Konkretno, kod pacijenata liječenih apiksabanom veliko ili CRNM krvarenje dogodilo se kod 157 (13,7%) i 84 (7,4%) pacijenata u grupi koja je primala acetilsalicilnu kiselinu, odnosno, u grupi koja je primala placebo. Kod pacijenata liječenih s VKA veliko ili CRNM krvarenje dogodilo se kod 208 (18,5%), te 122 (10,8%) pacijenata u grupi koja je primala acetilsalicilnu kiselinu, odnosno, u grupi koja je primala placebo.



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

Efekti ostalih terapija procijenjeni su kao sekundarni cilj studije sa kompozitnim ishodima.

Kod apiksabana naspram VKA, kompozitni ishod smrti ili ponovne hospitalizacije dogodio se kod 541 (23,5 %) i 632 (27,4 %) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban, odnosno, u grupi koja je primala VKA. Kompozitni ishod smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) dogodili su se kod 170 (7,4%) i 182 (7,9%) pacijenta u grupi koja je primala apiksaban, odnosno, u grupi koja je primala VKA.

U grupi koja je primala acetilsalicilnu kiselinu naspram placeba kompozitni ishod smrti ili ponovne hospitalizacije dogodili su se kod 604 (26,2%) i 569 (24,7%) pacijenata u grupi koja je uzimala acetilsalicilnu kiselinu, odnosno, placebo. Kompozitni ishod smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) dogodio se kod 163 (7,1%) i 189 (8,2%) pacijenata u grupi koja je primala acetilsalicilnu kiselinu, odnosno, u grupi koja je primala placebo.

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

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

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

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

*Terapija DVT, terapija PE i prevencija ponovnog javljanja 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 bezbjednost apiksabana u terapiji DVT i/ili PE (AMPLIFY), odnosno u produženoj terapiji za prevenciju DVT i/ili PE nakon od 6 do 12 mjeseci antikoagulantne terapije za DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT). Oba ispitivanja su randomizovana, duplo-slijepa, multinacionalna ispitivanja s paralelnim grupama kod pacijenata sa simptomatskom proksimalnom DVT ili simptomatskom PE. Svi ključni ishodi bezbjednosti i efikasnosti su utvrđeni od strane nezavisnog odbora po slijepoj metodi.

*AMPLIFY ISPITIVANJE*
U AMPLIFY ispitivanju ukupno je 5395 pacijenata randomizovano da prima apiksaban 10 mg dva puta dnevno peroralno tokom 7 dana, a zatim apiksaban 5 mg dva puta dnevno peroralno tokom 6 mjeseci, 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) peroralno tokom 6 mjeseci.
Srednja životna dob bila je 56,9 godina, a kod 89,8% randomizovanih pacijenata javili su se neisprovocirani VTE događaji.
Kod pacijenata randomizovanih da primaju varfarin, prosječni procenat vremena u okviru terapijskog opsega (INR 2,0–3,0) bio je 60,9, a apiksaban je pokazao smanjenje rekurentne simptomatske VTE ili smrtnih ishoda usljed VTE preko različitih nivoa centralnog TTR; u okviru najvišeg kvartila TTR prema centru, relativni rizik za apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin bio je 0,79 (95% CI, 0,39; 1,61).



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

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

**Tabela 10. Rezultati efikasnosti iz AMPLIFY ispitivanja**

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

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

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

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

**Tabela 11. Rezultati krvarenja iz AMPLIFY ispitivanja**

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

Pojava utvrđenog velikog krvarenja i klinički relevantnog krvarenja koje nije veliko na bilo kom anatomskom mjestu 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%) pacijenta liječenih apiksabanom i 17 (0,6%) pacijenata liječenih enoksaparinom/varfarinom.

*AMPLIFY-EXT ISPITIVANJE*

U AMPLIFY-EXT ispitivanju ukupno je 2482 pacijenta randomizovano da prima apiksaban 2,5 mg dva puta dnevno peroralno, apiksaban 5 mg dva puta dnevno peroralno, ili placebo tokom 12 mjeseci nakon završetka antikoagulantne terapije u trajanju od 6 do 12 mjeseci. Od toga je 836 pacijenata (33,7%) učestvovalo u AMPLIFY ispitivanju prije uključivanja u AMPLIFY-EXT ispitivanje.
Srednja životna dob bila je 56,7 godina, a kod 91,7% randomizovanih pacijenata javili su se neisprovocirani VTE događaji.
U ovoj studiji apiksaban je u obje doze postigao statističku superiornost u odnosu na placebo u primarnom parametru praćenja ishoda simptomatske rekurentne VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili smrti usljed svih uzroka (vidjeti Tabelu 12).

**Tabela 12. Rezultati efikasnosti iz AMPLIFY-EXT ispitivanja**

| | Apiksaban | Apiksaban | Placebo | Relativni rizik (95% CI) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 2,5 mg (N = 840) | 5,0 mg (N = 813) | (N = 829) | apiksaban 2,5 mg u | apiksaban 5,0 mg u |



Odobreno ALMBIH 2.9.2022.

| | | | | odnosu na placebo | odnosu na placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | | | | |
| Rekurentna VTE ili smrt usljed svih uzroka | 19 (2,3) | 14 (1,7) | 77 (9,3) | 0,24 (0,15; 0,40)¥ | 0,19 (0,11; 0,33)¥ |
| DVT* | 6 (0,7) | 7 (0,9) | 53 (6,4) | | |
| PE* | 7 (0,8) | 4 (0,5) | 13 (1,6) | | |
| Smrt usljed svih uzroka | 6 (0,7) | 3 (0,4) | 11 (1,3) | | |
| Rekurentna VTE ili smrt usljed VTE | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 73 (8,8) | 0,19 (0,11; 0,33) | 0,20 (0,11; 0,34) |
| Rekurentna VTE ili smrt usljed kardiovaskularnih uzroka | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 76 (9,2) | 0,18 (0,10; 0,32) | 0,19 (0,11; 0,33) |
| Nefatalna DVT† | 6 (0,7) | 8 (1,0) | 53 (6,4) | 0,11 (0,05; 0,26) | 0,15 (0,07; 0,32) |
| Nefatalna PE† | 8 (1,0) | 4 (0,5) | 15 (1,8) | 0,51 (0,22; 1,21) | 0,27 (0,09; 0,80) |
| Smrt usljed VTE | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 7 (0,8) | 0,28 (0,06; 1,37) | 0,45 (0,12; 1,71) |

¥ p-vrijednost <0,0001
* Kod pacijenata kod kojih je uočeno više od jednog događaja koji ulaze u sastav složenog ishoda, zabilježen je samo prvi događaj (npr. ako se kod ispitanika ispoljila i DVT i PE, zabilježena je samo DVT).
† Kod pojedinačnog pacijenta se moglo ispoljiti više od jednog događaja i to je prikazano u obje klasifikacije.

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

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

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

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



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

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

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

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Apsolutna bioraspoloživost apiksabana je približno 50% za doze do 10 mg. Apiksaban se brzo resorbuje sa maksimalnom koncentracijom (Cmax) koja se postiže 3-4 sata poslije unosa tablete. Uzimanje lijeka sa hranom ne utiče na vrijednosti PIK ili Cmax apiksabana u dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzeti uz obrok ili nezavisno od obroka.

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

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

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

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

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

Biotransformacija i eliminacija
Apiksaban ima nekoliko puteva eliminacije. Od primijenjenih doza apiksabana na ljudima, približno 25% podliježe 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/sat i poluvrijeme eliminacije od približno 12 sati.

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

Pacijenti starije životne dobi
Pacijenti starije životne dobi (iznad 65 godina) imali su veće koncentracije apiksabana u plazmi, s prosječnom vrijednošću PIK približno 32% većom i bez razlike u Cmax, u odnosu na pacijente mlađe životne dobi.

Oštećenje funkcije bubrega



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

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

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

Oštećenje funkcije jetre

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

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

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

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

Farmakokinetički / farmakodinamički odnos
Ispitivan je farmakokinetički / farmakodinamički (PK/PD) odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih primarnih parametara praćenja ishoda (antifaktor Xa aktivnost, INR, PT, aPTT) poslije primjene širokog opsega doza (0,5–50 mg). Odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i antifaktor Xa aktivnosti se najbolje opisuje linearnim modelom. PK/PD odnos posmatran kod pacijenata bio je u skladu s odnosom utvrđenim kod zdravih ispitanika.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

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

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



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

Kod pacova je utvrđen visok odnos lijeka u mlijeku u poređenju s plazmom majke ($C_{max}$ oko 8, PIK oko 30), vjerovatno zbog aktivnog transporta u mlijeko.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Celuloza, mikrokristalna;
Kroskarmeloza natrijum;
Dokusat natrijum;
Soluplus®(polivinil kaprolaktam-polivinilacetat-polietilen glikol graft kopolimet);
Magnezijum stearat.

Film (Opadry® II Yellow 32F220005):
Hipromeloza;
Laktoza monohidrat;
Titanijum dioksid;
Makrogol;
Žuto željezo oksid.

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

### 6.3. Rok upotrebe

24 mjeseca.

### 6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 ºC.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: PVC / PE / PVdC / Al blisteri.
Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 60 film tableta i uputstvo za pacijenta.

### 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

### 6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka
Novakovići b. b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

### Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka
Novakovići b. b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 - 18,
Bad Vilbel, Njemačka

### Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka
Novakovići b. b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.

**8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
04-07.3-1-1797 od 02.09.2022.



Odobreno
ALMBIH
2.9.2022.