

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fydoco 5 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 103,5 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Ovalne bikonveksne filmom obložene tablete zakošenog ruba (veličine približno 6,2 x 10 mm), smeđe boje, s utisnutom oznakom „X5“ s jedne i „M“ s druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Odrasle osobe

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (engl. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAF) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA), dobi  $\geq 75$  godina, hipertenzije, šećerne bolesti, simptomatskog zatajivanja srca (NYHA kategorija  $\geq$  II).

Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnih DVT i PE u odraslih (vidjeti dio 4.4 za hemodinamski nestabilne bolesnike s PE).

##### Pedijatrijska populacija

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF)

Preporučena doza apiksabana je 5 mg peroralno dvaput na dan.

##### Smanjenje doze

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg peroralno dvaput na dan u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koje imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob  $\geq 80$  godina, tjelesnu težinu  $\leq 60$  kg ili vrijednost kreatinina u serumu  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromola/l).

Liječenje mora biti dugotrajno.

#### Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija rekurentnih DVT i PE (VTE) u odraslih osoba

Preporučena doza apiksabana u liječenju akutne DVT i u liječenju PE je 10 mg peroralno dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg peroralno dvaput na dan. U skladu s dostupnim medicinskim smjernicama, kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (primjerice, nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza apiksabana u prevenciji rekurentnih DVT i PE je 2,5 mg peroralno dvaput na dan. Kada je indicirana prevencija rekurentnih DVT i PE, s dozom od 2,5 mg dvaput dnevno treba započeti nakon dovršetka 6-mjesečnog liječenja apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan ili s drugim antikoagulantom, kako je navedeno u Tablici 1 u nastavku (vidjeti također dio 5.1).

**Tablica 1: Preporuka za doziranje (VTE)**

|                                                                                      | Režim doziranja                          | Maksimalna dnevna doza |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|
| Liječenje DVT ili PE                                                                 | 10 mg dvaput na dan tijekom prvih 7 dana | 20 mg                  |
|                                                                                      | nakon čega slijedi 5 mg dvaput na dan    | 10 mg                  |
| Prevencija rekurentnih DVT i/ili PE nakon dovršetka 6-mjesečnog liječenja DVT ili PE | 2,5 mg dvaput na dan                     | 5 mg                   |

Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije stvarnim potrebama individualnog bolesnika nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

#### Liječenje VTE i prevencija rekurentne VTE u pedijatrijskih bolesnika

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina potrebno je uvesti liječenje apiksabanom nakon najmanje 5 dana početne parenteralne antikoagulacijske terapije (vidjeti dio 5.1).

Liječenje pedijatrijskih bolesnika apiksabanom temelji se na doziranju određenom prema razini tjelesne težine. Preporučena doza apiksabana u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine  $\geq 35$  kg prikazana je u Tablici 2.

**Tablica 2: Preporuke o doziranju za liječenje VTE i prevenciju rekurentne VTE u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine  $\geq 35$  kg**

|                      | Od 1. do 7. dana    |                        | Od 8. dana nadalje |                        |
|----------------------|---------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| Tjelesna težina (kg) | Raspored doziranja  | Maksimalna dnevna doza | Raspored doziranja | Maksimalna dnevna doza |
| $\geq 35$            | 10 mg dvaput na dan | 20 mg                  | 5 mg dvaput na dan | 10 mg                  |

Za doziranje u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine  $< 35$  kg potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Fydoco granule u kapsulama za otvaranje i Fydoco obložene granule u vrećicama.

Na temelju smjernica za liječenje VTE u pedijatrijskoj populaciji, potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije za svakog bolesnika pojedinačno nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

#### Propuštena doza u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika

Potrebno je uzeti propuštenu jutarnju dozu odmah čim se primijeti da je propuštena ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri, bolesnik ne smije

uzeti dvije doze sljedeće jutro. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti s unosom uobičajene doze dvaput na dan, kako je preporučeno.

#### Prelazak na druge lijekove

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na Fydoco (i obrnuto) može se izvršiti kada je predviđena sljedeća doza po rasporedu (vidjeti dio 4.5). Ti se lijekovi ne smiju primijeniti istodobno.

#### Prelazak s terapije antagonistima vitamina K na Fydoco

Kad bolesnik prelazi s terapije antagonistom vitamina K na Fydoco, liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K treba prekinuti te započeti primjenu lijeka Fydoco kad međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*, INR) bude  $< 2$ .

#### Prelazak s lijeka Fydoco na terapiju antagonistom vitamina K

Tijekom prelaska s lijeka Fydoco na antagonist vitamina K, treba nastaviti primjenjivati Fydoco još barem 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene lijeka Fydoco i antagonista vitamina K treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka Fydoco. Istodobnu primjenu lijeka Fydoco i antagonista vitamina K treba nastaviti dok INR ne bude  $\geq 2,0$ .

#### Starije osobe

VTET – nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

NVAF – nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze (vidjeti *Smanjenje doze* na početku dijela 4.2).

#### Oštećenje bubrežne funkcije

##### Odrasli bolesnici

U odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije primjenjuju se sljedeće preporuke:

- u liječenju DVT, u liječenju PE i u prevenciji rekurentnih DVT i PE (VTET) nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2);
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF) i serumskim kreatininom od  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromola/l) povezanim s dobi  $> 80$  godina ili tjelesnom težinom  $\leq 60$  kg, potrebno je smanjenje doze (vidjeti gore navedeni podnaslov „Smanjenje doze“). U odsutnosti drugih kriterija za smanjenje doze (dob, tjelesna težina), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2):

- u liječenju DVT, u liječenju PE i u prevenciji rekurentnih DVT i PE (VTET) apiksaban treba primjenjivati uz oprez;
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF), bolesnici trebaju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan.

U bolesnika s klirensom kreatinina  $< 15$  ml/min, ili u bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva stoga se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### Pedijatrijska populacija

Na temelju podataka prikupljenih u odraslih bolesnika i ograničenih podataka u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.2), nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

#### Oštećenje jetrene funkcije

Fydoco je kontraindiciran u odraslih bolesnika s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B) lijek treba primjenjivati uz oprez. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima (alanin aminotransferaza (ALT) / aspartat aminotransferaza (AST)  $> 2 \times$  gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin  $\geq 1,5 \times$  GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji Fydoco treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije početka liječenja lijekom Fydoco treba provesti testove jetrene funkcije.

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

#### Tjelesna težina

VTEp – Nije potrebno prilagođavati dozu u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

NVAF – Nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze (vidjeti *Smanjenje doze* na početku dijela 4.2).

Pedijatrijska primjena apiksabana temelji se na fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

#### Spol

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

#### Bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji (NVAF)

Bolesnici mogu nastaviti s primjenom apiksabana dok su podvrgnuti kateterskoj ablaciji (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

#### Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

S primjenom apiksabana može se započeti ili nastaviti u odraslih bolesnika s NVAF-om kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima potrebno je prije kardioverzije razmotriti primjenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija ili slika kompjutorizirane tomografije) radi isključenja tromba u lijevom atriju, u skladu s važećim medicinskim smjernicama.

Bolesnici koji započinju liječenje apiksabanom moraju primati dozu apiksabana od 5 mg dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije kako bi se osigurala prikladna antikoagulacija (vidjeti dio 5.1). Režim doziranja potrebno je smanjiti na 2,5 mg apiksabana primijenjenih dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) ako bolesnik ispunjava kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove *Smanjenje doze* i *Oštećenje bubrežne funkcije* u prethodnom tekstu).

Ako je kardioverziju nužno provesti prije nego što je moguće dati 5 doza apiksabana, potrebno je primijeniti udarnu dozu od 10 mg, a nakon toga dozu od 5 mg dvaput na dan. U bolesnika koji ispunjavaju kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove *Smanjenje doze* i *Oštećenje bubrežne funkcije* u prethodnom tekstu), režim doziranja treba smanjiti na udarnu dozu od 5 mg te nakon toga primijeniti dozu od 2,5 mg dvaput na dan. Udarana doza treba biti primijenjena najmanje 2 sata prije kardioverzije (vidjeti dio 5.1).

U svih bolesnika koji će biti podvrgnuti kardioverziji, prije kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je bolesnik uzeo apiksaban kako je propisano. Pri donošenju odluka o početku i trajanju liječenja

treba uzeti u obzir preporuke važećih smjernica za antikoagulacijsko liječenje bolesnika koji su podvrgnuti kardioverziji.

Bolesnici s NVAF-om i akutnim koronarnim sindromom i/ili perkutanom koronarnom intervencijom  
Iskustvo liječenja apiksabanom je ograničeno kada se primjenjuje u preporučenoj dozi za bolesnike s NVAF-om u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima u bolesnika koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji nakon postizanja hemostaze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fydoco u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ustanovljene su samo za indikacije liječenja VTE i prevenciju rekurentne VTE, ne i za druge indikacije. Nema dostupnih podataka za novorođenčad i druge indikacije (vidjeti također dio 5.1). Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Fydoco u novorođenčadi, a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ne preporučuje se za druge indikacije već samo za liječenje VTE i prevenciju rekurentne VTE.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fydoco u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene za indikaciju prevencije tromboembolije. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije navedeni su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

#### Način primjene u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika

Za peroralnu primjenu.

Fydoco treba progutati s vodom, s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete Fydoco mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi, 5 %-tnoj otopini glukoze u vodi ili u soku od jabuke, ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno (vidjeti dio 5.2). Alternativno, tablete Fydoco mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5 %-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde (vidjeti dio 5.2). Zdrobljene tablete Fydoco stabilne su u vodi, 5 %-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje.
- Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 5.2)
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje. To može uključivati sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnosti malignih novotvorina kod kojih postoji velik rizik od krvarenja, nedavne ozljede mozga ili kralježnice, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih žila.
- Istodobno liječenje bilo kojim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom, heparinima niske molekularne težine (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, dabigatraneteksilat itd.), osim u posebnom slučaju promjene antikoagulacijske terapije (vidjeti dio 4.2), kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atriya (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Rizik od krvarenja

Kao i kod primjene drugih antikoagulansa, bolesnike koji uzimaju apiksaban treba pomno motriti kako bi se uočili znakovi krvarenja. Ovaj lijek se preporučuje primjenjivati uz oprez kod bolesti kod kojih

postoji povećan rizik od krvarenja. Primjena apiksabana mora se prekinuti ako nastupi ozbiljno krvarenje (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata (vidjeti dio 5.1).

Za odrasle osobe je dostupan poseban lijek za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak apiksabana. Međutim, njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrates*, PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Ipak, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja u pedijatrijskih i odraslih bolesnika koji su primili apiksaban.

#### Interakcije s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu

Zbog povećanog rizika od krvarenja, istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena apiksabana s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako se bolesnici istodobno liječe selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (ASK).

Nakon kirurškog zahvata ne preporučuje se istodobna primjena drugih inhibitora agregacije trombocita i apiksabana (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s fibrilacijom atrijske i stanjima koja iziskuju monoterapiju ili dvojnju terapiju antitrombocitnim lijekovima potrebno je provesti pažljivu procjenu potencijalnih koristi i potencijalnih rizika prije kombiniranja takve terapije s lijekom Fydoco.

U kliničkom ispitivanju odraslih bolesnika s fibrilacijom atrijske istodobna primjena ASK povećala je rizik od velikog krvarenja kod primjene apiksabana s 1,8 % na godinu na 3,4 % na godinu te rizik od krvarenja kod primjene varfarina s 2,7 % na godinu na 4,6 % na godinu. U ovom je kliničkom ispitivanju istodobno primjenjivano dvojno antitrombocitno liječenje u ograničenoj mjeri (2,1 %) (vidjeti dio 5.1).

Kliničko ispitivanje obuhvatilo je bolesnike s atrijskom fibrilacijom koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji te s predviđenim razdobljem liječenja inhibitorom receptora P2Y<sub>12</sub>, s ili bez ASK, i peroralnim antikoagulansom (apiksabanom ili antagonistom vitamina K) tijekom 6 mjeseci. Istodobna primjena ASK povećala je rizik od velikog krvarenja prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u ispitanika liječenih apiksabanom sa 16,4 % na godinu na 33,1 % na godinu (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju u visokorizičnih bolesnika bez fibrilacije atrijske nakon akutnog koronarnog sindroma, karakteriziranog višestrukim srčanim i nesrčanim popratnim bolestima, koji su primili ASK ili kombinaciju ASK i klopidogrela, prijavljen je značajan porast rizika od velikog krvarenja prema ISTH-u za apiksaban (5,13 % na godinu) u odnosu na placebo (2,04 % na godinu).

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja u 12 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih apiksabanom i ASK u dozi ≤ 165 mg na dan u ispitivanju CV185325.

#### Primjena trombolitičkih lijekova u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara



Iskustvo s primjenom trombolitičkih lijekova u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara u bolesnika koji uzimaju apiksaban vrlo je oskudno (vidjeti dio 4.5).

#### Bolesnici s protetskim srčanim zaliscima

Sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ispitivane u bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, s ili bez fibrilacije atrijske. Stoga se ne preporučuje primjenjivati apiksaban u ovom stanju.

Nije ispitana primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, stoga se primjena apiksabana ne preporučuje.

#### Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući apiksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska protutijela i anti-beta 2-glikoprotein-I protutijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotičkih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

#### Kirurški zahvati i invazivni postupci

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 48 sati prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji umjeren ili visok rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti vjerojatnost klinički značajnog krvarenja ili kod kojih je rizik od krvarenja neprihvatljiv.

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 24 sata prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji malen rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se očekuje minimalno krvarenje, krvarenje na mjestu koje nije kritično ili koje se lako može kontrolirati.

Ako se kirurški zahvat ili invazivni postupak ne mogu odgoditi, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza, uzevši u obzir povećani rizik od krvarenja. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost interventnog zahvata.

Apiksaban se mora početi ponovno uzimati što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata, ako to dopušta klinička situacija i ako je uspostavljena adekvatna hemostaza (za kardioverziju vidjeti dio 4.2).

U bolesnika koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji za fibrilaciju atrijske nije potrebno prekinuti liječenje apiksabanom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

#### Privremeni prekid liječenja

Prekid liječenja antikoagulansima, uključujući apiksaban, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka u bolesnika povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuštanje doze, a ako se iz bilo kojeg razloga antikoagulacijska terapija apiksabanom mora privremeno prekinuti, liječenje treba ponovno uvesti što je prije moguće.

#### Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kad se u bolesnika liječenih antitromboticima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili izvodi spinalna/epiduralna punkcija, postoji rizik od nastajanja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može prouzročiti dugotrajnu ili trajnu paralizu. Postoperativna primjena trajnog epiduralnog katetera ili istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu mogu povećati rizik od navedenih događaja. Trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti barem 5 sati prije primjene prve doze apiksabana. Rizik također mogu povećati traumatske ili opetovane epiduralne ili spinalne punkcije. Bolesnike treba često kontrolirati zbog moguće pojave znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se primijeti neurološko oštećenje, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. Prije neuroaksijalne intervencije liječnik mora razmotriti

potencijalnu korist u odnosu na rizik u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse ili u bolesnika koji će antikoagulacijsku terapiju primati za profilaksu tromboze.

Nema kliničkog iskustva s primjenom apiksabana u kombinaciji s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. Ako za time postoji potreba, a na temelju općih farmakokinetičkih svojstava apiksabana, između posljednje doze apiksabana i uklanjanja katetera treba proći 20 – 30 sati (tj. 2 poluvijeka) i prije uklanjanja katetera treba preskočiti barem jednu dozu. Sljedeća doza apiksabana smije se dati najranije 5 sati nakon uklanjanja katetera. Kao i kod svih novih antikoagulanasa, iskustvo s neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga je potreban izniman oprez kod primjene apiksabana uz neuroaksijalnu blokadu.

Nema dostupnih podataka o vremenu kada se pedijatrijskim bolesnicima smije postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji apiksabanom. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu apiksabana i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulanasa.

#### Hemodinamski nestabilni bolesnici s plućnom embolijom (PE) ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Apiksaban se ne preporučuje kao zamjena za nefrakcionirani heparin u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija, jer sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

#### Bolesnici s aktivnim rakom

Bolesnici s aktivnim rakom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i slučajeva krvarenja. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena apiksabana za liječenje DVT ili PE u bolesnika koji boluju od raka (vidjeti također dio 4.3).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

##### Odrasli bolesnici

Ograničeni klinički podaci ukazuju na to da su koncentracije apiksabana u plazmi povišene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za prevenciju VTE kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), liječenje DVT, liječenje PE i prevenciju rekurentnih DVT i PE (VTEt), apiksaban treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) i bolesnici u kojih je kreatinin u serumu  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromola/l) povezan s dobi  $\geq 80$  godina ili tjelesnom težinom  $\leq 60$  kg, trebaju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s klirensom kreatinina  $< 15$  ml/min ili u bolesnika na dijalizi nema kliničkog iskustva, stoga se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

##### Pedijatrijski bolesnici

Nije provedeno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega te stoga ne smiju primiti apiksaban (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

##### Stariji bolesnici

Rizik od krvarenja može se povećati s porastom životne dobi (vidjeti dio 5.2).

Osim toga, u starijih bolesnika se istodobna primjena apiksabana i ASK mora provoditi oprezno zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja.

##### Tjelesna težina

U odraslih osoba niska tjelesna težina ( $< 60$  kg) može povisiti rizik od krvarenja (vidjeti dio 5.2).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre



Apiksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima ( $ALT/AST > 2 \times GGN$ ) ili u kojih je ukupni bilirubin  $\geq 1,5 \times GGN$  nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se apiksaban treba primjenjivati s oprezom u navedenoj populaciji (vidjeti dio 5.2). Prije početka liječenja apiksabanom treba provesti testove jetrene funkcije.

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

#### Interakcija s inhibitorima izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i P-glikoproteina (P-gp)

Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir). Ti lijekovi mogu povećati izloženost apiksabanu dvostruko (vidjeti dio 4.5) ili čak i više ako postoje dodatni čimbenici koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje bubrežne funkcije).

Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

#### Interakcija s induktorima CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) može smanjiti izlaganje apiksabanu za ~50 %. U kliničkom ispitivanju u bolesnika s fibrilacijom atrijske uočena je smanjena djelotvornost i povećan rizik od krvarenja kod istodobne primjene apiksabana i snažnih induktora CYP3A4 i P-gp-a u usporedbi s primjenom samo apiksabana.

U bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dio 4.5):

- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske i u prevenciji rekurentnih DVT i PE apiksaban treba primjenjivati uz oprez;
- u liječenju DVT i liječenju PE apiksaban se ne smije primjenjivati, jer se može ugroziti djelotvornost.

Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

#### Laboratorijski parametri

Mehanizam djelovanja apiksabana očekivano utječe na rezultate testova zgrušavanja [npr. protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)]. Kod primjene uobičajne terapijske doze lijeka uočene promjene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti (vidjeti dio 5.1).

#### Informacija o pomoćnim tvarima

Fydoco sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan), snažnim inhibitorom CYP3A4 i P-gp-a, udvostručila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana i dovela do porasta srednje vrijednosti  $C_{max}$  apiksabana za 1,6 puta.

Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori kako CYP3A4 tako i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (kao na primjer ritonavir) (vidjeti dio 4.4).

Očekuje se da će djelatne tvari koje se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. amiodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, kinidin, verapamil) u manjoj mjeri povećati koncentraciju apiksabana u plazmi. Kod istodobne primjene s lijekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana. Primjerice, primjena diltiazema (360 mg jedanput na dan), koji se smatra umjereno jakim inhibitorom CYP3A4 i slabim inhibitorom P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,4 puta, a vrijednost  $C_{max}$  1,3 puta. Primjena naproksena (jedna doza od 500 mg), koji inhibira P-gp, ali ne i CYP3A4, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost  $C_{max}$  1,6 puta. Klaritromicin (500 mg, dvaput na dan), koji je inhibitor P-gp-a i snažan inhibitor CYP3A4, povećao je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,6 puta, a vrijednost  $C_{max}$  1,3 puta.

### Induktori citokroma CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4 i P-gp-a, smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za približno 54 %, a vrijednost  $C_{max}$  za približno 42 %. Istodobna primjena apiksabana s drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) također može dovesti do smanjenja koncentracije apiksabana u plazmi. Kod istodobne primjene s takvim lijekovima nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana, ali u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a apiksaban treba primjenjivati uz oprez u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske i u prevenciji rekurentnih DVT i PE. Apiksaban se ne preporučuje u liječenju DVT i PE u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a, jer se može ugroziti djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

### Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI-jevi/SNRI-jevi i NSAIL-ovi

Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano osim u posebnom slučaju promjene antikoagulacijske terapije kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijske (vidjeti dio 4.3).

Nakon kombinirane primjene enoksaparina (jednokratna doza od 40 mg) i apiksabana (jednokratna doza od 5 mg) uočen je aditivan učinak na anti-faktor Xa aktivnost.

Kod istodobne primjene apiksabana i ASK u dozi od 325 mg jedanput na dan nisu primijećene farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije.

Istodobna primjena apiksabana i klopidozola (75 mg jedanput na dan) ili kombinacije 75 mg klopidozola i 162 mg ASK jedanput na dan, ili prasugrela (60 mg, nakon čega slijedi 10 mg jedanput na dan) u ispitivanjima faze I nije pokazala značajno produljenje vremena krvarenja ni dodatnu inhibiciju agregacije trombocita u usporedbi s primjenom antitrombotičkih lijekova bez apiksabana. Promjene rezultata testova zgrušavanja (PV, INR i aPTV) bile su konzistentne s učincima apiksabana primijenjenog samostalno.

Primjena naproksena (500 mg), inhibitora P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost  $C_{max}$  1,6 puta. Opažene su odgovarajuće promjene rezultata testova zgrušavanja za apiksaban. Nakon istodobne primjene apiksabana i naproksena nisu primijećene promjene u učinku

naproksena na agregaciju trombocita izazvanu arahidonskom kiselinom niti klinički značajno produljenje vremena krvarenja.

Usprkos tim nalazima, neke osobe mogu imati izraženiji farmakodinamički odgovor kod istodobne primjene antitrombocitnih lijekova i apiksabana. Potreban je oprez kod istodobne primjene apiksabana s SSRI-jevima/SNRI-jevima, NSAIL-ovima, ASK-om i/ili inhibitorima receptora P2Y<sub>12</sub>, jer oni obično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Iskustvo istodobne primjene s drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfinpirazona) ili tromboliticima je ograničeno. Budući da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova s apiksabanom (vidjeti dio 4.4).

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja u 12 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih apiksabanom i ASK u dozi  $\leq 165$  mg na dan u ispitivanju CV185325.

#### Drugi istodobno primijenjeni lijekovi

Kod istodobne primjene apiksabana i atenolola ili famotidina nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Istodobna primjena apiksabana u dozi od 10 mg s atenololom u dozi od 100 mg nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku apiksabana. Nakon istodobne primjene navedenih dvaju lijekova srednja vrijednost AUC-a je bila 15 % niža, a vrijednost  $C_{\max}$  18 % niža nego kad su ti lijekovi primijenjeni samostalno. Primjena apiksabana u dozi od 10 mg s famotidinom u dozi od 40 mg nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost  $C_{\max}$  apiksabana.

#### Učinak apiksabana na druge lijekove

Ispitivanja apiksabana *in vitro* pokazala su da on nema inhibicijski učinak na aktivnost CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu\text{M}$ ) te da je slab inhibitor aktivnosti CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu\text{M}$ ) pri koncentracijama koje su značajno više od vršnih koncentracija lijeka u plazmi zabilježenih u bolesnika. Pri koncentracijama do  $20 \mu\text{M}$  apiksaban nije inducirao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da bi apiksaban mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju. Apiksaban nije značajan inhibitor P-gp-a.

U ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, opisanima u nastavku, apiksaban nije značajno izmijenio farmakokinetiku digoksina, naproksena ni atenolola.

#### *Digoksin*

Istodobna primjena apiksabana (20 mg jedanput na dan) i digoksina (0,25 mg jedanput na dan), supstrata P-gp-a, nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost  $C_{\max}$  digoksina. Stoga apiksaban ne inhibira transport supstrata u kojem posreduje P-gp.

#### *Naproksen*

Istodobna primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i jedne doze naproksena (500 mg), često korištenog NSAIL-a, nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost  $C_{\max}$  naproksena.

#### *Atenolol*

Istodobna primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i atenolola (100 mg), uobičajenog beta-blokatora, nije izmijenila farmakokinetiku atenolola.

#### Aktivni ugljen

Primjena aktivnog ugljena umanjuje izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.9).

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija nisu provedena u pedijatrijskih bolesnika.

Gore spomenuti podaci o interakcijama dobiveni su u odraslih osoba te je upozorenja u dijelu 4.4 potrebno uzeti u obzir za pedijatrijsku populaciju.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni apiksabana u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ni neizravan štetan učinak vezan uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu apiksabana tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se apiksaban ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja ukazuju da se apiksaban izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja apiksabanom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

### Plodnost

Ispitivanja u životinja koje su dobile dozu apiksabana nisu pokazala učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fydoco ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

U odraslih osoba sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 4 klinička ispitivanja faze III koja su uključivala više od 15 000 bolesnika: više od 11 000 bolesnika u ispitivanjima NVAf-a, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 1,7 godina, i više od 4000 bolesnika u ispitivanjima liječenja VTE (VTET), u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 221 dan (vidjeti dio 5.1).

Česte nuspojave bile su krvarenje, kontuzija, epistaksa i hematom (vidjeti Tablicu 3 za profil i učestalost nuspojava prema indikaciji).

U ispitivanjima NVAf-a je ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 24,3 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s varfarinom i 9,6 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s acetilsalicilatnom kiselinom. U ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s varfarinom incidencija velikih gastrointestinalnih krvarenja prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) (uključujući gornje gastrointestinalno, donje gastrointestinalno i rektalno krvarenje) kod primjene apiksabana bila je 0,76 %/godina. Incidencija velikog intraokularnog krvarenja prema kriterijima ISTH-a kod primjene apiksabana bila je 0,18 %/godina.

U ispitivanjima VTET-a je ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 15,6 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s enoksaparinom/varfarinom i 13,3 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s placebom (vidjeti dio 5.1)

### Tablični popis nuspojava

Tablica 3 prikazuje nuspojave u odraslih osoba kod NVAf-a i VTET-a ili VTET-a te u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina kod VTET i prevencije rekurentne VTE, razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Podaci o učestalosti nuspojava zabilježeni u Tablici 3 za pedijatrijske bolesnike dobiveni su iz ispitivanja CV185325 u kojem su navedeni bolesnici primali apiksaban za liječenje VTE i prevenciju rekurentne VTE.

**Tablica 3: Tablični popis nuspojava**

| Klasifikacija organskih sustava                                                                                                                                    | Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAE) | Liječenje DVT i PE te prevencija rekurentnih DVT i PE (VTEt) u odraslih bolesnika | Liječenje VTE i prevencija rekurentne VTE u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>                                                                                                                           |                                                                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                              |
| Anemija                                                                                                                                                            | često                                                                                                                                                        | često                                                                             | često                                                                                                        |
| Trombocitopenija                                                                                                                                                   | manje često                                                                                                                                                  | često                                                                             | često                                                                                                        |
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i>                                                                                                                              |                                                                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                              |
| Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija                                                                                                                    | manje često                                                                                                                                                  | manje često                                                                       | često <sup>‡</sup>                                                                                           |
| Pruritus                                                                                                                                                           | manje često                                                                                                                                                  | manje često*                                                                      | često                                                                                                        |
| Angioedem                                                                                                                                                          | nepoznato                                                                                                                                                    | nepoznato                                                                         | nepoznato                                                                                                    |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                              |
| Krvarenje u mozgu <sup>†</sup>                                                                                                                                     | manje često                                                                                                                                                  | rijetko                                                                           | nepoznato                                                                                                    |
| <i>Poremećaji oka</i>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                              |
| Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)                                                                                                              | često                                                                                                                                                        | manje često                                                                       | nepoznato                                                                                                    |
| <i>Krvožilni poremećaji</i>                                                                                                                                        |                                                                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                              |
| Krvarenje, hematom                                                                                                                                                 | često                                                                                                                                                        | često                                                                             | često                                                                                                        |
| Hipotenzija (uključujući hipotenziju tijekom zahvata)                                                                                                              | često                                                                                                                                                        | manje često                                                                       | često                                                                                                        |
| Intraabdominalno krvarenje                                                                                                                                         | manje često                                                                                                                                                  | nepoznato                                                                         | nepoznato                                                                                                    |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>                                                                                                            |                                                                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                              |
| Epistaksa                                                                                                                                                          | često                                                                                                                                                        | često                                                                             | vrlo često                                                                                                   |
| Hemoptiza                                                                                                                                                          | manje često                                                                                                                                                  | manje često                                                                       | nepoznato                                                                                                    |
| Krvarenje u respiratornom traktu                                                                                                                                   | rijetko                                                                                                                                                      | rijetko                                                                           | nepoznato                                                                                                    |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i>                                                                                                                                |                                                                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                              |
| Mučnina                                                                                                                                                            | često                                                                                                                                                        | često                                                                             | često                                                                                                        |
| Gastrointestinalno krvarenje                                                                                                                                       | često                                                                                                                                                        | često                                                                             | nepoznato                                                                                                    |
| Hemoroidalno krvarenje                                                                                                                                             | manje često                                                                                                                                                  | manje često                                                                       | nepoznato                                                                                                    |
| Krvarenje u ustima                                                                                                                                                 | manje često                                                                                                                                                  | često                                                                             | nepoznato                                                                                                    |
| Hematohezija                                                                                                                                                       | manje često                                                                                                                                                  | manje često                                                                       | često                                                                                                        |
| Rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive                                                                                                                           | često                                                                                                                                                        | često                                                                             | često                                                                                                        |
| Retroperitonealno krvarenje                                                                                                                                        | rijetko                                                                                                                                                      | nepoznato                                                                         | nepoznato                                                                                                    |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i>                                                                                                                                     |                                                                                                                                                              |                                                                                   |                                                                                                              |
| Odstupanja od normalnih vrijednosti testova jetrene funkcije, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje bilirubina u krvi | manje često                                                                                                                                                  | manje često                                                                       | često                                                                                                        |
| Povišenje gama-glutamyltransferaze                                                                                                                                 | često                                                                                                                                                        | često                                                                             | nepoznato                                                                                                    |

| <b>Klasifikacija organskih sustava</b>                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)</b> | <b>Liječenje DVT i PE te prevencija rekurentnih DVT i PE (VTet) u odraslih bolesnika</b> | <b>Liječenje VTE i prevencija rekurentne VTE u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Povišenje alanin aminotransferaze                                                                                                                                                                                                                                                                     | manje često                                                                                                                                                       | često                                                                                    | često                                                                                                               |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                                                                                                     |
| Kožni osip                                                                                                                                                                                                                                                                                            | manje često                                                                                                                                                       | često                                                                                    | često                                                                                                               |
| Alopecija                                                                                                                                                                                                                                                                                             | manje često                                                                                                                                                       | manje često                                                                              | često                                                                                                               |
| Multiformni eritem                                                                                                                                                                                                                                                                                    | vrlo rijetko                                                                                                                                                      | nepoznato                                                                                | nepoznato                                                                                                           |
| Kožni vaskulitis                                                                                                                                                                                                                                                                                      | nepoznato                                                                                                                                                         | nepoznato                                                                                | nepoznato                                                                                                           |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                                                                                                     |
| Krvarenje u mišić                                                                                                                                                                                                                                                                                     | rijetko                                                                                                                                                           | manje često                                                                              | nepoznato                                                                                                           |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                                                                                                     |
| Hematurija                                                                                                                                                                                                                                                                                            | često                                                                                                                                                             | često                                                                                    | često                                                                                                               |
| Nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa                                                                                                                                                                                                                                                      | nepoznato                                                                                                                                                         | nepoznato                                                                                | nepoznato                                                                                                           |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                                                                                                     |
| Abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje                                                                                                                                                                                                                                                | manje često                                                                                                                                                       | često                                                                                    | vrlo često <sup>§</sup>                                                                                             |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                                                                                                     |
| Krvarenje na mjestu primjene                                                                                                                                                                                                                                                                          | manje često                                                                                                                                                       | manje često                                                                              | nepoznato                                                                                                           |
| <i>Pretrage</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                                                                                                     |
| Pozitivno okultno krvarenje                                                                                                                                                                                                                                                                           | manje često                                                                                                                                                       | manje često                                                                              | nepoznato                                                                                                           |
| <i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                                                                                                     |
| Kontuzija                                                                                                                                                                                                                                                                                             | često                                                                                                                                                             | često                                                                                    | često                                                                                                               |
| Krvarenje nakon kirurškog zahvata (uključujući hematoma nakon kirurškog zahvata, krvarenje iz rane, hematoma na mjestu punkcije žile i krvarenje na mjestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje na mjestu reza (uključujući hematoma na mjestu reza), krvarenje tijekom kirurškog zahvata | manje često                                                                                                                                                       | manje često                                                                              | često                                                                                                               |
| Traumatsko krvarenje                                                                                                                                                                                                                                                                                  | manje često                                                                                                                                                       | manje često                                                                              | nepoznato                                                                                                           |

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

† Pojam „krvarenje u mozgu“ obuhvaća sva intrakranijalna ili intraspinalna krvarenja (tj. hemoragijski moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelumu, intraventrikularna ili subduralna krvarenja).

‡ Uključuje anafilaktičnu reakciju, preosjetljivost na lijek i preosjetljivost.

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

Primjena apiksabana može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može prouzročiti posthemoragijsku anemiju. Znakovi, simptomi i težina variraju ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).



## Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 1 kliničkom ispitivanju faze I i 3 klinička ispitivanja faze II/III koja su obuhvatila 970 bolesnika. Od njih je 568 bolesnika primilo jednu ili više doza apiksabana za prosječnu ukupnu izloženost od 1, 24, 331 odnosno 80 dana (vidjeti dio 5.1). Bolesnici su primili doze prilagođene njihovim tjelesnim težinama u formulacijama apiksabana primjerenim dobnoj skupini.

Ukupno gledano, sigurnosni profil apiksabana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina bio je sličan onom u odraslih osoba i u pravilu je bio konzistentan u različitim pedijatrijskim dobnim skupinama.

Najčešće prijavljivane nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile su epistaksa i abnormalno vaginalno krvarenje (vidjeti Tablicu 3 za profil nuspojava i učestalosti prema indikaciji).

U usporedbi s odraslim osobama liječenim apiksabanom, u pedijatrijskih bolesnika su češće prijavljivane: epistaksa (vrlo često), abnormalno vaginalno krvarenje (vrlo često), preosjetljivost i anafilaksija (često), pruritus (često), hipotenzija (često), hematohezija (često), povišena aspartat aminotransferaza (često), alopecija (često) i krvarenje nakon kirurškog zahvata (često), ali u istoj kategoriji učestalosti kao i u pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC); jedina iznimka je bilo abnormalno vaginalno krvarenje koje je prijavljeno kao često u skupini koja je primala SOC. U svim osim jednog slučaja prijavljena su povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza u pedijatrijskih bolesnika koji su istodobno primali kemoterapiju za podležuću zloćudnu bolest.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Predoziranje apiksabanom može povećati rizik od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, mora se prekinuti liječenje i istražiti uzrok krvarenja. Treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije, npr. kirurške hemostaze, transfuzije smrznute svježe plazme ili primjene lijeka za reverziju učinka inhibitora faktora Xa (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima apiksaban primjenjivan peroralno zdravim odraslim ispitanicima u dozama do 50 mg na dan tijekom 3 do 7 dana (25 mg dvaput na dan tijekom 7 dana ili 50 mg jedanput na dan tijekom 3 dana) nije izazvao klinički značajne nuspojave.

U zdravih odraslih ispitanika primjena aktivnog ugljena 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze apiksabana od 20 mg smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za 50 % odnosno 27 % i nije utjecala na  $C_{max}$ . Srednja vrijednost poluvijeka apiksabana smanjila se s 13,4 sati kad je lijek primijenjen samostalno na 5,3 sati kod primjene aktivnog ugljena 2 sata nakon apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog ugljena 6 sati nakon apiksabana. Stoga, primjena aktivnog ugljena može biti korisna u slučaju predoziranja apiksabanom ili nehotičnog uzimanja lijeka.

Hemodijaliza je smanjila AUC apiksabana za 14 % u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) kod peroralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predoziranja apiksabanom.

Lijek za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) dostupan je za odrasle osobe za situacije u kojima je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolirano ili može ugroziti život (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkog učinka apiksabana, kako je pokazano

promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo je na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja u osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa u bolesnika koji primaju apiksaban. Može se razmotriti višekratno doziranje i titriranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

Primjena posebnog lijeka za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak apiksabana nije ustanovljena u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa.

Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većeg krvarenja potrebno je razmotriti konzultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, direktni inhibitori faktora Xa,  
ATK oznaka: B01AF02

#### Mehanizam djelovanja

Apiksaban je snažan, reverzibilan, izravan i visokoselektivan inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa za peroralnu primjenu. Za antitrombotsku aktivnost ne iziskuje antitrombin III. Apiksaban inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugruške te aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema izravan učinak na agregaciju trombocita, ali neizravno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom aktivnosti faktora Xa apiksaban sprječava stvaranje trombina i nastanak tromba. Neklinička ispitivanja apiksabana na životinjskim modelima pokazala su antitrombotsku djelotvornost u prevenciji arterijske i venske tromboze u dozama kod kojih je očuvana hemostaza.

#### Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci apiksabana održavaju njegov mehanizam djelovanja (inhibicija faktora Xa). Zahvaljujući inhibiciji faktora Xa apiksaban produljuje parametre testova zgrušavanja poput protrombinskog vremena (PV), INR-a i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV). U odraslih osoba promjene uočene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih učinaka apiksabana. U testu stvaranja trombina, apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Apiksaban također pokazuje anti-faktor Xa aktivnost, što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-faktor Xa aktivnosti, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Podaci iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba dostupni su samo za Rotachrom® Heparin kromogeni test. Anti-faktor Xa aktivnost blisko je i izravno linearno povezana s koncentracijama apiksabana u plazmi pa maksimalne vrijednosti doseže u vrijeme vršnih koncentracija apiksabana u plazmi. Povezanost između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti je približno linearna u širokom rasponu doza apiksabana. Rezultati pedijatrijskih ispitivanja apiksabana ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti konzistentna s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba. To podupire dokumentirani mehanizam djelovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa-a.

Tablica 4 u nastavku pokazuje predviđenu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju u odraslih osoba. U bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,7 puta. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za

liječenje DVT i PE ili za prevenciju rekurentnih DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 2,2 puta.

**Tablica 4: Predviđena izloženost apiksabanu u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost**

|                                                                      | Apiksaban<br>C <sub>max</sub> (ng/ml) | Apiksaban<br>C <sub>min</sub> (ng/ml) | Najviša<br>anti-faktor Xa<br>aktivnost<br>apiksabana<br>(IU/ml) | Najniža<br>anti-faktor Xa<br>aktivnost<br>apiksabana<br>(IU/ml) |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                      | Medijan [5., 95. percentil]           |                                       |                                                                 |                                                                 |
| Prevenција moždanog udara i sistemske embolije: NVAF                 |                                       |                                       |                                                                 |                                                                 |
| 2,5 mg dva puta na dan *                                             | 123 [69; 221]                         | 79 [34; 162]                          | 1,8 [1,0; 3,3]                                                  | 1,2 [0,51; 2,4]                                                 |
| 5 mg dva puta na dan                                                 | 171 [91; 321]                         | 103 [41; 230]                         | 2,6 [1,4; 4,8]                                                  | 1,5 [0,61; 3,4]                                                 |
| Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija rekurentnih DVT i PE (VTet) |                                       |                                       |                                                                 |                                                                 |
| 2,5 mg dva puta na dan                                               | 67 [30; 153]                          | 32 [11; 90]                           | 1,0 [0,46; 2,5]                                                 | 0,49 [0,17; 1,4]                                                |
| 5 mg dva puta na dan                                                 | 132 [59; 302]                         | 63 [22; 177]                          | 2,1 [0,91; 5,2]                                                 | 1,0 [0,33; 2,9]                                                 |
| 10 mg dva puta na dan                                                | 251 [111; 572]                        | 120 [41; 335]                         | 4,2 [1,8; 10,8]                                                 | 1,9 [0,64; 5,8]                                                 |

\* Populacija s prilagođenom dozom na temelju 2 od 3 kriterija smanjenja doze u ARISTOTLE ispitivanju.

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata.

#### Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju apiksabana korišten je test za apiksaban STA<sup>®</sup> Liquid Anti-Xa. Rezultati navedenih ispitivanja apiksabana ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti (AXA) konzistentna s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba. To podupire dokumentirani mehanizam djelovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa-a

U svim razinama tjelesne težine od 9 do  $\geq 35$  kg u ispitivanju CV185155, geometrijska srednja vrijednost (% CV) minimalne i maksimalne AXA kretala se u rasponu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (% CV) C<sub>minss</sub> i C<sub>maxss</sub> od 30,3 (22) ng/ml i 80,8 (16,8) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan.

U svim razinama tjelesne težine od 6 do  $\geq 35$  kg u ispitivanju CV185362, geometrijska srednja vrijednost (% CV) minimalne i maksimalne AXA kretala se u rasponu od 67,1 (30,2) ng/ml i 213 (41,7) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (% CV) C<sub>minss</sub> i C<sub>maxss</sub> od 71,3 (61,3) ng/ml i 230 (39,5) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan.

U svim razinama tjelesne težine od 6 do  $\geq 35$  kg u ispitivanju CV185325, geometrijska srednja vrijednost (% CV) minimalne i maksimalne AXA kretala se u rasponu od 47,1 (57,2) ng/ml i 146 (40,2) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (% CV) C<sub>minss</sub> i C<sub>maxss</sub> od 50 (54,5) ng/ml i 144 (36,9) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan.

Predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za pedijatrijska ispitivanja ukazuju da su fluktuacija u stanju dinamičke ravnoteže između najviše i najniže koncentracije apiksabana i razina anti-faktor Xa aktivnosti bile približno trostruke (min., maks.: 2,65 – 3,22) u ukupnoj populaciji.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF)

U kliničkom je programu randomizirano ukupno 23 799 odraslih bolesnika (ARISTOTLE: apiksaban u usporedbi s varfarinom, AVERROES: apiksaban u usporedbi s ASK), uključujući 11 927 bolesnika randomiziranih da primaju apiksaban. Program je osmišljen da bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji imaju još jedan dodatni čimbenik rizika, kao što je:

- pretrpljen moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA)
- dob  $\geq 75$  godina
- hipertenzija
- šećerna bolest
- simptomatsko zatajivanje srca (NYHA kategorija  $\geq$  II)

##### Ispitivanje ARISTOTLE

U ispitivanju ARISTOTLE je ukupno 18 201 odrasli bolesnik randomiziran na dvostruko slijepo liječenje apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih bolesnika [4,7 %], vidjeti dio 4.2) ili varfarinom (ciljni raspon INR-a 2,0 – 3,0). Bolesnici su bili izloženi ispitivanoj djelatnoj tvari prosječno 20 mjeseci. Srednja vrijednost dobi bila je 69,1 godinu, srednja vrijednost rezultata na ljestvici CHADS<sub>2</sub> 2,1, a 18,9 % bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

U ispitivanju je apiksaban bio statistički značajno uspješniji od varfarina u mjeri primarnog ishoda - sprječavanju moždanog udara (hemoragijskog ili ishemijskog) i sistemske embolije (vidjeti Tablicu 5).

**Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju ARISTOTLE**

|                                     | <b>Apiksaban<br/>N = 9120<br/>n (% na<br/>godinu)</b> | <b>Varfarin<br/>N = 9081<br/>n (% na<br/>godinu)</b> | <b>Omjer hazarda<br/>(95 % CI*)</b> | <b>p-vrijednost</b> |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| Moždani udar ili sistemska embolija | 212 (1,27)                                            | 265 (1,60)                                           | 0,79 (0,66; 0,95)                   | 0,0114              |
| Moždani udar                        |                                                       |                                                      |                                     |                     |
| Ishemijski ili nespecificiran       | 162 (0,97)                                            | 175 (1,05)                                           | 0,92 (0,74; 1,13)                   |                     |
| Hemoragijski                        | 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)                   |                     |

\*IP = interval pouzdanosti

U bolesnika randomiziranih da primaju varfarin, medijan postotka vremena provedenog u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2 – 3) bio je 66 %.

Apiksaban je u usporedbi s varfarinom smanjio broj slučajeva moždanog udara i sistemske embolije pri različitim razinama centralnog TTR-a; u najvišem kvartilu TTR-a u odnosu na centar omjer hazarda za apiksaban u odnosu na varfarin iznosio je 0,73 (95 % CI, 0,38; 1,40).

Ključne mjere sekundarnog ishoda – veliko krvarenje i smrt zbog bilo kojega razloga, ispitane su prethodno utvrđenom strategijom hijerarhijskog testiranja da bi se u cijelosti mogla kontrolirati pojavnost pogreške tipa 1 u ispitivanju. Statistički značajna superiornost utvrđena je i u obje ključne mjere sekundarnog ishoda, značajnom krvarenju i smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti Tablicu 6). Uz

poboljšano praćenje INR-a smanjuju se opažene prednosti apiksabana u odnosu na varfarin što se tiče smrti zbog bilo kojeg razloga.

**Tablica 6: Mjere sekundarnog ishoda u bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju ARISTOTLE**

|                                                            | <b>Apiksaban N = 9088<br/>n (% na godinu)</b> | <b>Varfarin N = 9052<br/>n (% na godinu)</b> | <b>Omjer hazarda<br/>(95 % CI)</b> | <b>p-vrijednost</b> |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| <b>Ishodi krvarenja</b>                                    |                                               |                                              |                                    |                     |
| Veliko*                                                    | 327 (2,13)                                    | 462 (3,09)                                   | 0,69 (0,60; 0,80)                  | < 0,0001            |
| Smrtonosno                                                 | 10 (0,06)                                     | 37 (0,24)                                    |                                    |                     |
| Intrakranijalno                                            | 52 (0,33)                                     | 122 (0,80)                                   |                                    |                     |
| Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje† | 613 (4,07)                                    | 877 (6,01)                                   | 0,68 (0,61; 0,75)                  | < 0,0001            |
| Sva krvarenja                                              | 2356 (18,1)                                   | 3060 (25,8)                                  | 0,71 (0,68; 0,75)                  | < 0,0001            |
| <b>Ostale mjere ishoda</b>                                 |                                               |                                              |                                    |                     |
| Ukupna smrtnost                                            | 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 definirano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

† Klinički značajno, ali ne veliko

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

Rezultati djelotvornosti za unaprijed određene podskupine, uključujući podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS<sub>2</sub>, dob, tjelesnu težinu, spol, status bubrežne funkcije, pretrpljen moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s primarnim rezultatima djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji obuhvaćenoj ispitivanjem.

Incidencija velikog gastrointestinalnog krvarenja prema ISTH (uključujući krvarenje u gornjem odnosno donjem dijelu GI trakta i rektalno krvarenje) iznosila je 0,76 % na godinu za apiksaban i 0,86 % na godinu za varfarin.

Rezultati velikog krvarenja za unaprijed određene podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS<sub>2</sub>, dob, tjelesnu težinu, spol, status bubrežne funkcije, pretrpljen moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s rezultatima za cjelokupnu populaciju obuhvaćenu ispitivanjem.

#### Ispitivanje AVERROES

U ispitivanju AVERROES randomizirano je ukupno 5598 odraslih bolesnika koje su ispitivači ocijenili prikladnima za terapiju antagonistom vitamina K, u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih bolesnika [6,4 %], vidjeti dio 4.2) ili ASK-om. ASK se davala jedanput na dan u dozi od 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 (2,1 %) ili 324 mg (6,6 %), prema odluci ispitivača. Bolesnici su bili izloženi ispitivanoj djelatnoj tvari u prosjeku 14 mjeseci. Srednja vrijednost dobi bila je 69,9 godinu, srednja vrijednost rezultata na ljestvici CHADS<sub>2</sub> 2,0, a 13,6 % bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

Uobičajeni razlozi zbog kojih terapija antagonistom vitamina K u ispitivanju AVERROES nije bila primjerena obuhvaćali su nemogućnost/malu vjerojatnost određivanja vrijednosti INR-a u zadanim intervalima (42,6 %), bolesnikovo odbijanje liječenja antagonistom vitamina K (37,4 %), rezultat na ljestvici CHADS<sub>2</sub> = 1 zbog čega liječnik nije preporučio liječenje antagonistom vitamina K (21,3 %), bolesnik nije pouzdan da će se pridržavati uputa za liječenje lijekom antagonistom vitamina K (15,0 %) i poteškoće/očekivane poteškoće u kontaktiranju bolesnika u slučaju potrebe za hitnom promjenom doze (11,7 %).



Ispitivanje AVERROES prekinuto je rano na preporuku neovisnoga Odbora za praćenje podataka zbog jasnih dokaza o smanjenju broja slučajeva moždanog udara i sistemske embolije uz prihvatljiv profil sigurnosti.

U ispitivanju AVERROES ukupna stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 1,5 % za apiksaban i 1,3 % za ASK.

U ispitivanju je apiksaban bio statistički značajno uspješniji u mjeri primarnog ishoda – sprječavanju moždanog udara (hemoragijskog, ishemijskog ili nespecificiranog) ili sistemske embolije (vidjeti Tablicu 7) u usporedbi s ASK.

**Tablica 7: Ključni rezultati djelotvornosti u bolesnika s fibrilacijom atriya u ispitivanju AVERROES**

|                                                                          | <b>Apiksaban</b><br>N = 2807<br>n (% na godinu) | <b>ASK</b><br>N = 2791<br>n (% na godinu) | <b>Omjer hazarda</b><br>(95 % CI) | <b>p-vrijednost</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Moždani udar ili sistemska embolija*                                     | 51 (1,62)                                       | 113 (3,63)                                | 0,45 (0,32; 0,62)                 | < 0,0001            |
| Moždani udar                                                             |                                                 |                                           |                                   |                     |
| Ishemijski ili nespecificiran                                            | 43 (1,37)                                       | 97 (3,11)                                 | 0,44 (0,31; 0,63)                 |                     |
| Hemoragijski                                                             | 6 (0,19)                                        | 9 (0,28)                                  | 0,67 (0,24; 1,88)                 |                     |
| Sistemska embolija                                                       | 2 (0,06)                                        | 13 (0,41)                                 | 0,15 (0,03; 0,68)                 |                     |
| Moždani udar, sistemska embolija, infarkt miokarda ili vaskularna smrt*† | 132 (4,21)                                      | 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)                 |                     |
| Ukupna smrtnost†                                                         | 111 (3,51)                                      | 140 (4,42)                                | 0,79 (0,62; 1,02)                 | 0,068               |

\* Procijenjeno strategijom sekvencijskoga ispitivanja osmišljenoga s ciljem kontroliranja ukupne pojavnosti pogreške tipa I u ispitivanju.

† Mjera sekundarnog ishoda.

Nije bilo statistički značajne razlike između apiksabana i ASK u incidenciji velikog krvarenja (vidjeti Tablicu 8).

**Tablica 8: Krvarenja u bolesnika s fibrilacijom atriya u ispitivanju AVERROES**

|                                             | <b>Apiksaban</b><br>N = 2798<br>n (% na godinu) | <b>ASK</b><br>N = 2780<br>n (% na godinu) | <b>Omjer hazarda</b><br>(95 % CI) | <b>p-vrijednost</b> |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Veliko*                                     | 45 (1,41)                                       | 29 (0,92)                                 | 1,54 (0,96; 2,45)                 | 0,0716              |
| Smrtonosno, n                               | 5 (0,16)                                        | 5 (0,16)                                  |                                   |                     |
| Intrakranijalno, n                          | 11 (0,34)                                       | 11 (0,35)                                 |                                   |                     |
| Veliko + klinički značajna ali nisu velika† | 140 (4,46)                                      | 101 (3,24)                                | 1,38 (1,07; 1,78)                 | 0,0144              |
| Sva krvarenja                               | 325 (10,85)                                     | 250 (8,32)                                | 1,30 (1,10; 1,53)                 | 0,0017              |

\*Značajno krvarenje definirano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

† Klinički značajno, ne veliko

#### Bolesnici s NVAF-om koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji

Otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje AUGUSTUS, provedeno prema faktorijalnom nacrtu 2 x 2, obuhvatilo je 4614 odraslih bolesnika s NVAF-om koji su imali akutni koronarni sindrom (43 %) i/ili bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (56 %). Svi bolesnici primili su osnovnu terapiju inhibitorom receptora P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) propisanu prema lokalnom standardnom liječenju.

Bolesnici su bili randomizirani do 14 dana nakon akutnog koronarnog sindroma i/ili perkutane koronarne intervencije kako bi primali apiksaban u dozi od 5 mg dva puta na dan (2,5 mg dva puta na



dan ako su ispunjena dva ili više kriterija za smanjenje doze; 4,2 % je primilo manju dozu) ili antagonist vitamina K odnosno ASK (81 mg jedanput na dan) ili placebo. Srednja vrijednost dobi bila je 69,9 godina, 94 % randomiziranih bolesnika imalo je CHA2DS2-VASc rezultat > 2, a 47 % imalo je HAS-BLED rezultat > 3. Kod bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala antagonist vitamina K udio 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 procjena sigurnosti primjene s mjerom primarnog ishoda velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. Prilikom usporedbe apiksabana i antagonist vitamina K, mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje prema ISTH-u ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko, pojavila se u 6. mjesecu u 241 (10,5 %) bolesnika u skupini liječenoj apiksabanom i u 332 (14,7 %) bolesnika liječenih 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 antagonist vitamina K dodatne su analize koje su koristile podskupine prema vremenu unutar terapijske širine pokazale da je najveća stopa krvarenja bila povezana s najnižim kvartilom vremena unutar terapijske širine. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvišeg kvartila vremena unutar terapijske širine.

Prilikom usporedbe ASK i placeba, mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje prema ISTH-u ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko, pojavila se u 6. mjesecu u 367 (16,1 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 204 (9,0 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo (HR = 1,88; 95 % CI: 1,58; 2,23; dvostrani  $p < 0,0001$ ).

Konkretno se kod bolesnika liječenih apiksabanom veliko ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko pojavilo u 157 (13,7 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i 84 (7,4 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Kod bolesnika koji su primali antagonist vitamina K se veliko ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko pojavilo u 208 (18,5 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 122 (10,8 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Drugi učinci liječenja bili su procijenjeni kao sekundarni cilj ispitivanja s mjerama kompozitnog ishoda.

Prilikom usporedbe apiksabana i antagonist vitamina K mjera kompozitnog ishoda smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se u 541 (23,5 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 632 (27,4 %) bolesnika u skupini koja je primala antagonist vitamina K. Mjera kompozitnog ishoda smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) pojavila se u 170 (7,4 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 182 (7,9 %) bolesnika u skupini koja je primala antagonist vitamina K.

Prilikom usporedbe ASK i placeba mjera kompozitnog ishoda smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se u 604 (26,2 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 569 (24,7 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Mjera kompozitnog ishoda smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) pojavila se u 163 (7,1 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 189 (8,2 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo.

#### Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Otvoreno, multicentrično ispitivanje EMANATE uključivalo je 1500 odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni peroralnim antikoagulantima ili su njima prethodno bili liječeni kraće od 48 sati, te za koje je planirana kardioverzija zbog NVAf-a. Bolesnici su bili randomizirani 1:1 u skupinu liječenu apiksabanom ili u skupinu liječenu heparinom i/ili antagonistom vitamina K radi sprječavanja kardiovaskularnih događaja. Električna i/ili farmakološka kardioverzija bila je provedena nakon najmanje 5 doza apiksabana od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih bolesnika (vidjeti dio 4.2)) ili, ako se s kardioverzijom nije moglo toliko čekati, najmanje 2 sata nakon udarne doze od 10 mg (ili udarne doze od 5 mg u odabranih bolesnika (vidjeti dio 4.2)). U skupini liječenoj apiksabanom udarnu dozu primila su 342 bolesnika (331 bolesnik je primio dozu od 10 mg, a 11 bolesnika dozu od 5 mg).

Nije bio zabilježen niti jedan moždani udar (0 %) u skupini liječenoj apiksabanom (n = 753), dok je zabilježeno 6 (0,80 %) moždanih udara u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K (n = 747; relativni rizik 0,00; 95 % CI 0,00; 0,64). Smrt zbog bilo kojega razloga nastupila je u 2 bolesnika (0,27 %) u skupini liječenoj apiksabanom i u 1 bolesnika (0,13 %) u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K. Nije prijavljen niti jedan događaj sistemske embolije.

Događaji velikih krvarenja i klinički značajnih, ali ne velikih krvarenja pojavili su se u 3 (0,41 %), odnosno 11 (1,50 %) bolesnika u skupini liječenoj apiksabanom, u usporedbi sa 6 (0,83 %) i 13 (1,80 %) bolesnika u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K.

Ovo eksplorativno ispitivanje pokazalo je pri kardioverziji usporedivu djelotvornost i sigurnost između skupine liječene apiksabanom i skupine liječene heparinom i/ili antagonistom vitamina K.

#### Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija rekurentnih DVT i PE (VTEt)

Klinički program za odrasle osobe (AMPLIFY: apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban u odnosu na placebo) osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u liječenju DVT i/ili PE (AMPLIFY) i produljenoj terapiji u prevenciji rekurentnih DVT i/ili PE nakon liječenja antikoagulantom za DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT) u trajanju od 6 do 12 mjeseci. Oba ispitivanja bila su randomizirana, dvostruko slijepa, multinacionalna, s paralelnim skupinama, u bolesnika sa simptomatskom proksimalnom dubokom venskom trombozom ili simptomatskom plućnom embolijom. Sve ključne mjere ishoda sigurnosti i djelotvornosti utvrdio je neovisni slijepi odbor.

#### Ispitivanje AMPLIFY

U ispitivanju AMPLIFY randomizirano je ukupno 5395 odraslih bolesnika u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 10 mg dvaput na dan peroralno tijekom 7 dana, nakon čega je slijedio apiksaban 5 mg dvaput na dan peroralno tijekom 6 mjeseci, ili enoksaparin 1 mg/kg dvaput na dan potkožno barem 5 dana (do INR  $\geq 2$ ) i varfarin (ciljni raspon INR 2,0 – 3,0) peroralno tijekom 6 mjeseci.

Srednja vrijednost dobi bila je 56,9 godina i 89,8 % randomiziranih bolesnika imalo je neizazvane VTE. U bolesnika randomiziranih na varfarin srednja vrijednost postotka vremena provedenog u terapijskom rasponu (INR 2,0 – 3,0) bila je 60,9 %. Apiksaban je smanjio broj slučajeva rekurentnog simptomatskog venskog tromboembolijskog događaja ili smrtnog ishoda povezanog s venskim tromboembolijskim događajem pri različitim razinama centralnog TTR-a; u najvišem kvartilu TTR-a u odnosu na centar, relativni rizik za apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin iznosio je 0,79 (95 % CI 0,39; 1,61).

U ispitivanju, apiksaban nije bio inferioran enoksaparinu/varfarinu u kombiniranoj mjeri primarnog ishoda utvrđenog rekurentnog simptomatskog venskog tromboembolijskog događaja (nefatalni DVT ili nefatalni PE), ili smrtnom ishodu povezanom s VTE (vidjeti Tablicu 9).

**Tablica 9: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY**

|                                      | Apiksaban N = 2609<br>n (%) | Enoksaparin/<br>Varfarin<br>N = 2635 n<br>(%) | Relativan rizik<br>(95 % CI) |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
| VTE ili smrtni ishod povezan s 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)                                      |                              |
| Smrtni ishod povezan s VTE           | 12 (0,4)                    | 15 (0,6)                                      |                              |
| VTE ili ukupna smrtnost              | 84 (3,2)                    | 104 (4,0)                                     | 0,82 (0,61; 1,08)            |
| VTE ili smrtni ishod povezan s CV-om | 61 (2,3)                    | 77 (2,9)                                      | 0,80 (0,57; 1,11)            |

|                                                         | <b>Apiksaban N = 2609<br/>n (%)</b> | <b>Enoksaparin/<br/>Varfarin<br/>N = 2635 n<br/>(%)</b> | <b>Relativan rizik<br/>(95 % CI)</b> |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| VTE, smrtni ishod povezan s VTE, ili značajno krvarenje | 73 (2,8)                            | 118 (4,5)                                               | 0,62 (0,47; 0,83)                    |

\* Neinferiorno u usporedbi s enoksaparinom/varfarinom (p-vrijednost < 0,0001).

Djelotvornost apiksabana u početnom liječenju VTE bila je slična između bolesnika koji su liječeni od PE [Relativni rizik 0,9; 95 % CI (0,5; 1,6)] ili DVT [Relativni rizik 0,8; 95 % CI (0,5; 1,3)].

Djelotvornost u podskupinama, uključujući dob, spol, indeks tjelesne mase (BMI), bubrežnu funkciju, obim indeksa plućne embolije, položaj tromba u DVT i prethodnu primjenu parenteralnog heparina bila je općenito slična.

Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je veliko krvarenje. U ispitivanju je apiksaban bio statistički uspješniji od enoksaparina/varfarina u mjeri primarnog ishoda sigurnosti [Relativni rizik 0,31, 95 % CI (0,17; 0,55), P-vrijednost < 0,0001] (vidjeti Tablicu 10).

**Tablica 10: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY**

|                                                           | <b>Apiksaban<br/>N = 2676<br/>n (%)</b> | <b>Enoksaparin/<br/>varfarin<br/>N = 2689<br/>n (%)</b> | <b>Relativan rizik<br/>(95 % CI)</b> |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Veliko                                                    | 15 (0,6)                                | 49 (1,8)                                                | 0,31 (0,17; 0,55)                    |
| Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje | 115 (4,3)                               | 261 (9,7)                                               | 0,44 (0,36; 0,55)                    |
| Manja                                                     | 313 (11,7)                              | 505 (18,8)                                              | 0,62 (0,54; 0,70)                    |
| Sva krvarenja                                             | 402 (15,0)                              | 676 (25,1)                                              | 0,59 (0,53; 0,66)                    |

Utvrđenih značajnih krvarenja i klinički značajnih, ali ne velikih krvarenja na bilo kojem anatomskom mjestu bilo je općenito manje u skupini liječenoj apiksabanom u odnosu na skupinu liječenu enoksaparinom/varfarinom. Utvrđeno značajno krvarenje prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (ISTH) pojavilo se u 6 (0,2 %) bolesnika liječenih apiksabanom i 17 (0,6 %) bolesnika liječenih enoksaparinom/varfarinom.

#### Ispitivanje AMPLIFY-EXT

U ispitivanju AMPLIFY-EXT randomizirano je ukupno 2482 odraslih bolesnika u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan peroralno, apiksabanom 5 mg dvaput na dan, ili placebo tijekom 12 mjeseci nakon dovršetka 6-mjesečnog do 12-mjesečnog početnog liječenja antikoagulansom. Od navedenih, 836 bolesnika (33,7 %) sudjelovalo je u ispitivanju AMPLIFY prije uključanja u ispitivanje AMPLIFY-EXT. Srednja vrijednost dobi bila je 56,7 godina i 91,7 % randomiziranih bolesnika imalo je neizazvane venske tromboembolijske događaje.

U ispitivanju su obje doze apiksabana bile statistički uspješnije od placeba u mjeri primarnog ishoda simptomatske, rekurentne VTE (nefatalni DVT ili nefatalni PE) ili ukupne smrtnosti (vidjeti Tablicu 11).

**Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY-EXT**

|                                                       | Apiksaban           | Apiksaban           | Placebo   | Relativan rizik (95 % CI)                     |                                               |
|-------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                       | 2,5 mg<br>(N = 840) | 5,0 mg<br>(N = 813) | (N = 829) | Apiksaban<br>2,5 mg u<br>odnosu na<br>placebo | Apiksaban<br>5,0 mg u<br>odnosu na<br>placebo |
|                                                       | n (%)               |                     |           |                                               |                                               |
| Rekurentna VTE ili<br>ukupna smrtnost                 | 19 (2,3)            | 14 (1,7)            | 77 (9,3)  | 0,24<br>(0,15; 0,40) <sup>‡</sup>             | 0,19<br>(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)  |                                               |                                               |
| Ukupna<br>smrtnost                                    | 6 (0,7)             | 3 (0,4)             | 11 (1,3)  |                                               |                                               |
| Rekurentna VTE ili<br>smrtni ishod<br>povezan s VTE   | 14 (1,7)            | 14 (1,7)            | 73 (8,8)  | 0,19<br>(0,11; 0,33)                          | 0,20<br>(0,11; 0,34)                          |
| Rekurentna VTE ili<br>smrtni ishod<br>povezan s CV-om | 14 (1,7)            | 14 (1,7)            | 76 (9,2)  | 0,18<br>(0,10; 0,32)                          | 0,19<br>(0,11; 0,33)                          |
| Nefatalni DVT <sup>†</sup>                            | 6 (0,7)             | 8 (1,0)             | 53 (6,4)  | 0,11<br>(0,05; 0,26)                          | 0,15<br>(0,07; 0,32)                          |
| Nefatalni PE <sup>†</sup>                             | 8 (1,0)             | 4 (0,5)             | 15 (1,8)  | 0,51<br>(0,22; 1,21)                          | 0,27<br>(0,09; 0,80)                          |
| Smrtni ishod<br>povezan s VTE                         | 2 (0,2)             | 3 (0,4)             | 7 (0,8)   | 0,28<br>(0,06; 1,37)                          | 0,45<br>(0,12; 1,71)                          |

\* p-vrijednost < 0,0001

\* U bolesnika s više od jednog događaja koji doprinosi mjeri kompozitnog ishoda, prijavljen je samo prvi događaj (npr., ako je ispitanik imao DVT i zatim PE, prijavljen je samo DVT).

† Pojedini ispitanici mogu imati više od jednog događaja i biti prikazani u objema klasifikacijama

Djelotvornost apiksabana u prevenciji rekurentnog venskog tromboembolijskog događaja održana je u podskupinama, uključujući dob, spol, BMI i bubrežnu funkciju.

Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je veliko krvarenje tijekom razdoblja liječenja. U ispitivanju, incidencija u velikom krvarenju obje doze apiksabana nije se statistički razlikovala od placeba. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji velikog krvarenja + klinički značajnih ali ne velikih krvarenja (CRNM), manjih, i svih krvarenja između skupine koja je liječena apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan i skupine koja je liječena placebom (vidjeti Tablicu 12).

**Tablica 12: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY-EXT**

|                                                                 | Apiksaban         | Apiksaban         | Placebo  | Relativan rizik (95 % CI)                     |                                               |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                 | 2,5 mg<br>(N=840) | 5,0 mg<br>(N=811) | (N=826)  | Apiksaban 2,5<br>mg<br>u odnosu na<br>placebo | Apiksaban 5,0<br>mg<br>u odnosu na<br>placebo |
|                                                                 | n (%)             |                   |          |                                               |                                               |
| Veliko                                                          | 2 (0,2)           | 1 (0,1)           | 4 (0,5)  | 0,49<br>(0,09; 2,64)                          | 0,25<br>(0,03; 2,24)                          |
| Veliko + klinički<br>značajno ali koje<br>nije veliko krvarenje | 27 (3,2)          | 35 (4,3)          | 22 (2,7) | 1,20<br>(0,69; 2,10)                          | 1,62<br>(0,96; 2,73)                          |
| Manja                                                           | 75 (8,9)          | 98 (12,1)         | 58 (7,0) | 1,26<br>(0,91; 1,75)                          | 1,70<br>(1,25; 2,31)                          |
| Sva krvarenja                                                   | 94 (11,2)         | 121 (14,9)        | 74 (9,0) | 1,24<br>(0,93; 1,65)                          | 1,65<br>(1,26; 2,16)                          |

Utvrđeno veliko gastrointestinalno krvarenje prema ISTH-u javilo se u 1 (0,1 %) bolesnika liječenog apiksabanom pri dozi od 5 mg dvaput na dan, nijednom bolesniku pri dozi od 2,5 mg dvaput na dan i u 1 (0,1 %) bolesniku liječenom placebom.

### Pedijatrijska populacija

#### Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina

Ispitivanje CV185325 je bilo randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje apiksabana za liječenje VTE u pedijatrijskih bolesnika. To deskriptivno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene obuhvatilo je 217 pedijatrijskih bolesnika kojima je bilo potrebno antikoagulacijsko liječenje za VTE i prevencija rekurentne VTE; 137 bolesnika u dobnoj skupini 1 (od 12 do < 18 godina), 44 bolesnika u dobnoj skupini 2 (od 2 do < 12 godina), 32 bolesnika u dobnoj skupini 3 (od 28 dana do < 2 godine) i 4 bolesnika u dobnoj skupini 4 (od rođenja do < 28 dana). Indeks VTE je bio potvrđen pretragama oslikavanja te zasebno utvrđen. Prije randomizacije su bolesnici primili standardno antikoagulacijsko liječenje u trajanju do 14 dana (srednja vrijednost (SD) trajanja standardnog antikoagulacijskog liječenja prije početka primjene ispitivanog lijeka bila je 4,8 (2,5) dana, a početak primjene u 92,3 % bolesnika nastupio je za  $\leq 7$  dana). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primali formulaciju apiksabana primjerenu dobnoj skupini (doze prilagođene tjelesnoj težini koje odgovaraju udarnoj dozi od 10 mg primijenjenoj dvaput na dan tijekom 7 dana, nakon koje slijedi doza od 5 mg primijenjena dvaput na dan u odraslih osoba) ili standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC). Za bolesnike u dobi od 2 do < 18 godina SOC se sastojao od heparina niske molekularne težine (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH), nefrakcioniranih heparina (engl. *unfractionated heparins*, UFH) ili antagonista vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA). Za bolesnike u dobi od 28 dana do < 2 godine SOC će biti ograničen na heparine (UFH ili LMWH). Glavna faza liječenja trajala je od 42 do 84 dana za bolesnike u dobi < 2 godine, a 84 dana u bolesnika u dobi > 2 godine. Bolesnici u dobi od 28 dana do < 18 godina, koji su bili randomizirani na primanje apiksabana, imali su mogućnost nastaviti s liječenjem apiksabanom dodatnih 6 do 12 tjedana u fazi nastavka ispitivanja.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je kompozitna i obuhvaćala je sve slikovno potvrđene i utvrđene slučajeve rekurentne VTE sa i bez simptoma te smrti povezane s VTE. U nijednoj od ispitivanih skupina nije bilo smrtnih slučajeva bolesnika povezanih s VTE. Ukupno su 4 (2,8 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i 2 (2,8 %) bolesnika u skupini koja je primala SOC imala najmanje 1 utvrđeni događaj rekurentne VTE sa ili bez simptoma.

Medijan opsega izloženosti u 143 liječena bolesnika u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 84,0 dana. Izloženost je trajala dulje od 84 dana u 67 (46,9 %) bolesnika. Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je kompozitna i obuhvaćala je veliko krvarenje i klinički značajno krvarenje koje nije veliko, a primijećena je u 2 (1,4 %) bolesnika liječena apiksabanom naspram 1 (1,4 %) bolesnika liječenog SOC-om, uz relativni rizik od 0,99 (95 %-tni CI 0,1; 10,8). U svim slučajevima, to se odnosilo na klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Manje krvarenje je bilo prijavljeno u 51 (35,7 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 21 (29,6 %) bolesnika u skupini koja je primala SOC, uz relativni rizik od 1,19 (95 %-tni CI 0,8; 1,8).

Veliko krvarenje definirano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili više od sljedećih kriterija: (i) smrtonosno krvarenje; (ii) klinički vidljivo krvarenje povezano sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od najmanje 20 g/l (2 g/dl) u razdoblju od 24 sata; (iii) krvarenje koje je retroperitonealno, plućno, intrakranijalno ili na neki drugi način uključuje središnji živčani sustav; i (iv) krvarenje koje zahtijeva kiruršku intervenciju u operacijskoj sali (uključujući intervencijsku radiologiju).

Klinički značajno krvarenje koje nije veliko definirano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili oba od sljedećih kriterija: (i) vidljivo krvarenje za koje se daje krvni pripravak, a koje nije izravno povezano s osnovnim medicinskim stanjem pacijenta i (ii) krvarenje koje zahtijeva medicinsku ili kiruršku intervenciju za ponovno uspostavljanje hemostaze, osim u operacijskoj sali.



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

Nije prijavljen nijedan događaj rekurentne VTE sa ili bez simptoma ili smrtnosti povezane s VTE u 53 bolesnika koji su ušli u fazu nastavka ispitivanja i koji su bili liječeni apiksabanom. U nijednog od bolesnika uključenih u fazu nastavka ispitivanja nije se pojavio utvrđeni događaj velikog krvarenja ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. U osam (8/53; 15,1 %) bolesnika u fazi nastavka ispitivanja pojavili su se događaji manjeg krvarenja.

Bila su 3 smrtna slučaja u skupini koja je primala apiksaban i 1 smrtni slučaj u skupini koja je primala SOC te je ispitivač procijenio da nijedan od navedenih smrtnih slučajeva nije bio povezan s liječenjem. Prema odluci neovisnog povjerenstva za stručnu procjenu događaja nijedan od smrtnih slučajeva nije bio uzrokovan VTE niti događajem krvarenja.

Baza podataka o sigurnosti primjene apiksabana u pedijatrijskih bolesnika temelji se na ispitivanju CV185325 za liječenje VTE i prevenciju rekurentne VTE, uz dodatak podataka iz ispitivanja PREVAPIX-ALL i ispitivanja SAXOPHONE za primarnu profilaksu VTE te podataka o primjeni jednokratne doze iz ispitivanja CV185118. Obuhvatila je 970 pedijatrijskih bolesnika, od kojih je 568 primilo apiksaban.

Nema odobrene indikacije u pedijatrijskih bolesnika za primarnu profilaksu VTE.

**Prevencija VTE u pedijatrijskih bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom (ALL, LL)**

U ispitivanju PREVAPIX-ALL je ukupno 512 bolesnika u dobi od  $\geq 1$  do  $< 18$  godina s novodijagnosticiranim ALL-om ili LL-om, koji su bili podvrgnuti indukcijskoj kemoterapiji, uključujući primanje asparaginaze putem trajnog centralnog venskog katetera, randomizirano u omjeru 1:1 kako bi primali standardnu terapiju (bez sistemske antikoagulacijske terapije) ili apiksaban u sklopu otvorene primjene tromboprofilakse. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine, namijenjenom izazivanju izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 13). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 2,5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Medijan trajanja izlaganja u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 25 dana.

**Tablica 13: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL**

| Raspon tjelesne težine | Raspored doziranja   |
|------------------------|----------------------|
| 6 do $< 10,5$ kg       | 0,5 mg dvaput na dan |
| 10,5 do $< 18$ kg      | 1 mg dvaput na dan   |
| 18 do $< 25$ kg        | 1,5 mg dvaput na dan |
| 25 do $< 35$ kg        | 2 mg dvaput na dan   |
| $\geq 35$ kg           | 2,5 mg dvaput na dan |

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je kombinacija utvrđene nesmrtonosne duboke venske tromboze sa i bez simptoma, plućne embolije, tromboze venskih sinusa mozga i smrti povezane s venskom tromboembolijom. Incidencija mjere primarnog ishoda djelotvornosti iznosila je 31 (12,1 %) u skupini koja je primala apiksaban naspram 45 (17,6 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Smanjenje relativnog rizika nije bilo značajno.

Mjere ishoda sigurnosti utvrđene su prema kriterijima ISTH-a. Mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje, pojavila se u 0,8 % bolesnika u obje liječene skupine. Klinički značajno, ali ne veliko krvarenje pojavilo se u 11 bolesnika (4,3 %) u skupini koja je primala apiksaban i u 3 bolesnika (1,2 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Najčešći događaj klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja koji je doveo do razlike u liječenju bila je epistaksa blage do umjerene jačine.



Događaji manjeg krvarenja pojavili su se u 37 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban (14,5 %) i u 20 bolesnika (7,8 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju.

Prevenција tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika s urođenom ili stečenom bolesti srca

SAXOPHONE je bilo otvoreno, multicentrično, usporedno ispitivanje u kojem su bolesnici u dobi od 28 dana do < 18 godina s urođenom ili stečenom bolesti srca, kojima je bila potrebna antikoagulacijska terapija, bili randomizirani u omjeru 2:1. Bolesnici su primali bilo apiksaban ili standardnu terapiju za tromboprofilaksu s antagonistom vitamina K ili heparinom niske molekularne težine. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine, namijenjenom izazivanju izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 14). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Srednja vrijednost trajanja izloženosti u skupini koja je primala apiksaban iznosila je 331 dan.

**Tablica 14: Doziranje apiksabana u ispitivanju SAXOPHONE**

| Raspon tjelesne težine | Raspored doziranja   |
|------------------------|----------------------|
| 6 do < 9 kg            | 1 mg dvaput na dan   |
| 9 do < 12 kg           | 1,5 mg dvaput na dan |
| 12 do < 18 kg          | 2 mg dvaput na dan   |
| 18 do < 25 kg          | 3 mg dvaput na dan   |
| 25 do < 35 kg          | 4 mg dvaput na dan   |
| ≥ 35 kg                | 5 mg dvaput na dan   |

Mjera primarnog ishoda sigurnosti, kombinacija utvrđenog velikog krvarenja i klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja definiranog prema kriterijima ISTH-a, pojavila se u 1 (0,8 %) od 126 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 3 (4,8 %) od 62 bolesnika u skupini koja je primala standardnu terapiju. Mjere sekundarnog ishoda sigurnosti, odnosno utvrđeno veliko, klinički značajno, ali ne veliko krvarenje i svi događaji krvarenja, bile su slične incidencije u obje liječene skupine. Mjera sekundarnog ishoda sigurnosti, odnosno prekid primjene lijeka zbog štetnog događaja, nepodnošljivost ili krvarenje prijavljena je u 7 (5,6 %) ispitanika u skupini koja je primala apiksaban i u 1 (1,6 %) ispitanika u skupini koja je primala standardnu terapiju. U nijednog od bolesnika iz obje liječene skupine nije se pojavio tromboembolijski događaj. U nijednoj od liječenih skupina nije bilo smrtnih slučajeva.

Ovo ispitivanje je bilo prospektivno osmišljeno za deskriptivnu djelotvornost i sigurnost primjene zbog očekivane niske incidencije tromboembolije i događaja krvarenja u navedenoj populaciji. Zbog opažene niske incidencije tromboembolije u ovom ispitivanju nije se mogla napraviti konačna procjena odnosa rizik-korist.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s referentnim lijekom koji sadrži apiksaban u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju venske tromboembolije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

U odraslih osoba, apsolutna bioraspoloživost apiksabana za doze do 10 mg iznosi otprilike 50 %. Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) postiže 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete. Uzimanje s hranom ne utječe na AUC ni  $C_{max}$  apiksabana pri dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzimati s hranom ili bez nje.

Kod peroralnih doza do 10 mg, apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku i porast izloženosti proporcionalan dozi. Pri dozama od ≥ 25 mg apsorpcija apiksabana ograničena je razgradnjom te je i bioraspoloživost manja. Parametri izloženosti apiksabanu iskazuju nisku do umjerenu varijabilnost

koja se odražava u obliku intraindividualne varijabilnosti od ~20 % CV odnosno interindividualne varijabilnosti od ~30 % CV.

Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg suspendirane u 30 ml vode, izloženost je bila usporediva s izloženosti nakon peroralne primjene 2 cijele tablete od 5 mg. Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg s 30 g pirea od jabuka, vrijednosti  $C_{max}$  i AUC-a iznosile su 21 %, odnosno 16 % manje, u usporedbi s primjenom 2 cijele tablete od 5 mg. Smanjenje u izloženosti ne smatra se klinički značajnim.

Nakon primjene zdrobljene tablete apiksabana od 5 mg suspendirane u 60 ml 5 %-tne otopine glukoze u vodi, te primijenjene putem nazogastrične sonde, izloženost je bila slična izloženosti uočenoj u drugim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala zdrave ispitanike koji su primili jednokratnu peroralnu dozu tablete apiksabana od 5 mg.

S obzirom na predvidljivi farmakokinetički profil apiksabana koji je proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz provedenih studija primjenjivi su za manje doze apiksabana.

#### Pedijatrijska populacija

Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) postiže približno 2 sata nakon primjene jednokratne doze.

#### Distribucija

U odraslih osoba se približno 87 % apiksabana veže se za proteine u ljudskoj plazmi. Volumen distribucije ( $V_{ss}$ ) iznosi približno 21 litru.

#### Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban se eliminira kroz nekoliko puteva. U odraslih osoba se približno 25 % primijenjene doze apiksabana pronađe u obliku metabolita, većinom u fecesu. Izlučivanje apiksabana putem bubrega činilo je otprilike 27 % ukupnog klirensa u odraslih osoba. U kliničkim je ispitivanjima primijećeno dodatno izlučivanje putem žuči, a u nekliničkim ispitivanjima izravno putem crijeva.

U odraslih osoba ukupni klirens apiksabana iznosi oko 3,3 l/h, a poluvijek mu je približno 12 sati.

U pedijatrijskih bolesnika ukupni prividni klirens apiksabana iznosi oko 3,0 l/h.

O-demetilacija i hidroksilacija na 3-okso-piperidinilskom dijelu glavna su mjesta biotransformacije. Apiksaban se metabolizira prvenstveno putem CYP3A4/5, uz manji doprinos CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Nepromijenjeni apiksaban najvažnija je komponenta povezana s djelatnom tvari u ljudskoj plazmi, u kojoj nema aktivnih cirkulirajućih metabolita. Apiksaban je supstrat transportnih proteina: P-gp-a i proteina koji uzrokuje rezistenciju karcinoma dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Nisu dostupni podaci o vezivanju apiksabana na proteine u plazmi specifičnom za pedijatrijsku populaciju.

#### Starije osobe

U starijih su bolesnika (stariji od 65 godina) zabilježene više koncentracije u plazmi nego u mlađih bolesnika, pri čemu su srednje vrijednosti AUC-a bile otprilike 32 % više, dok nije bilo razlike u vrijednosti  $C_{max}$ .

#### Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo utjecaja na vršne koncentracije apiksabana. Zabilježeno je povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije, što je utvrđeno mjerenjem klirensa kreatinina. U osoba s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51 – 80 ml/min) koncentracije apiksabana u plazmi (AUC) povećale su se za 16 %, u onih s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 – 50 ml/min) za 29 %, a u onih s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) za 44 % u usporedbi s osobama s

normalnim klirensom kreatinina. Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo primjetan učinak na odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti.

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti, AUC apiksabana povećao se za 36 % kod primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana odmah nakon hemodijalize, u usporedbi s vrijednostima opaženih u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Hemodijaliza započeta dva sata nakon primjene jednokratne doze apiksabana od 5 mg smanjila je AUC apiksabana za 14 % u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti, što odgovara klirensu apiksabana kod dijalize od 18 ml/min. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti djelotvorna u slučaju predoziranja apiksabanom.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi  $\geq 2$  godine teško oštećenje funkcije bubrega definira se kao procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA). U Tablici 15 u nastavku sažeto su navedene granične vrijednosti koje definiraju teško oštećenje funkcije bubrega prema spolu i postnatalnoj dobi u bolesnika mlađih od 2 godine u ispitivanju CV185325; svaka od njih odgovara vrijednosti eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA-e za bolesnike u dobi  $\geq 2$  godine.

**Tablica 15: Granične vrijednosti eGFR-a za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325**

| Postnatalna dob (spol)                           | Referentni raspon GFR-a (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Granična vrijednost eGFR-a za ispunjenje uvjeta* |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1 tjedan (muška i ženska djeca)                  | 41 ± 15                                               | $\geq 8$                                         |
| 2 – 8 tjedana (muška i ženska djeca)             | 66 ± 25                                               | $\geq 12$                                        |
| > 8 tjedana do < 2 godine (muška i ženska djeca) | 96 ± 22                                               | $\geq 22$                                        |
| 2 – 12 godina (muška i ženska djeca)             | 133 ± 27                                              | $\geq 30$                                        |
| 13 – 17 godina (muška djeca)                     | 140 ± 30                                              | $\geq 30$                                        |
| 13 – 17 godina (ženska djeca)                    | 126 ± 22                                              | $\geq 30$                                        |

\*Granična vrijednost za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325, kod koje se procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) izračunavala prema ažuriranoj pojednostavljenoj (engl. *bedside*) Schwartzovoj formuli (Schwartz, GJ i sur., CJASN 2009.). Navedena granična vrijednost predviđena protokolom odgovarala je vrijednosti eGFR-a ispod koje se smatralo da budući bolesnik ima „nedostatnu funkciju bubrega“ koja isključuje njegovo sudjelovanje u ispitivanju CV185325. Svaka granična vrijednost je definirana kao vrijednost eGFR-a < 30 % od 1 standardne devijacije (SD) ispod referentnog raspona GFR-a za dob i spol. Granične vrijednosti za bolesnike u dobi < 2 godine odgovaraju vrijednosti eGFR-a < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, konvencionalnoj definiciji teškog oštećenja funkcije bubrega u bolesnika u dobi > 2 godine.

Pedijatrijski bolesnici s brzinama glomerularne filtracije  $\leq 55$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nisu sudjelovali u ispitivanju CV185325, iako su uvjete za sudjelovanje u ispitivanju ispunjavali oni s blagim do umjerenim razinama oštećenja funkcije bubrega (eGFR  $\geq 30$  do < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA-e). Na temelju podataka prikupljenih od odraslih osoba i ograničenih podataka za sve pedijatrijske bolesnike liječene apiksabanom, nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje jetrene funkcije

U ispitivanju u kojem je uspoređivano 8 ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij A – 5 bodova (n = 6) i 6 bodova (n = 2) i 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij B – 7 bodova (n = 6) i 8 bodova (n = 2) sa 16 zdravih kontrolnih ispitanika, farmakokinetika i farmakodinamika jedne doze apiksabana od 5 mg nisu se promijenile u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije. Promjene anti-FXa aktivnosti i INR-a bile su usporedive u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i zdravih ispitanika.

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

### Spol

Izloženost apiksabanu bila je otprilike 18 % veća u žena nego u muškaraca.

Nisu ispitane spolne razlike u farmakokinetičkim svojstvima u pedijatrijskih bolesnika.

### Etničko podrijetlo i rasa

Rezultati svih ispitivanja faze I nisu pokazali primjetne razlike u farmakokinetici apiksabana između ispitanika bijele rase, ispitanika azijskoga podrijetla i ispitanika crne rase. Rezultati populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika koji su primali apiksaban uglavnom su se podudarali s rezultatima ispitivanja faze I.

Nisu ispitane razlike u farmakokinetičkim svojstvima povezane s etničkim podrijetlom i rasom u pedijatrijskih bolesnika.

### Tjelesna težina

U usporedbi s izloženosti apiksabanu ispitanika tjelesne težine od 65 do 85 kg, u ispitanika tjelesne težine > 120 kg primijećeno je smanjenje izloženosti za približno 30 %, a u ispitanika tjelesne težine < 50 kg povećanje izloženosti za približno 30 %.

Primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika temelji se na fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U odraslih osoba ocijenjen je farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih mjera ishoda (anti-faktor Xa aktivnost [AXA], INR, PV, aPTV) nakon primjene širokog raspona doza (0,5 mg – 50 mg). Odnos između koncentracija apiksabana u plazmi i anti-FXa aktivnosti najbolje se opisuje linearnim modelom. PK/PD odnos zabilježen u bolesnika bio je konzistentan s onim opaženim u zdravih ispitanika.

Slično, rezultati procjene FK/FD apiksabana u pedijatrijskih bolesnika pokazuju linearni odnos između koncentracije apiksabana i AXA. To je konzistentno s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, toksičnosti za plodnost i embriofetalne razvojne toksičnosti te juvenilne toksičnosti.

Najvažniji učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza povezani su s farmakodinamičkom aktivnošću apiksabana na parametre zgrušavanja krvi. U ispitivanjima toksičnosti primijećeno je malo ili nikakvo povećanje sklonosti krvarenju. Ipak, budući da to može biti posljedica niže osjetljivosti životinjskih vrsta u nekliničkim ispitivanjima u usporedbi s ljudima, kod ekstrapolacije na ljude ovaj rezultat treba interpretirati uz oprez.

U mlijeku ženki štakora zabilježen je visok omjer razdiobe lijeka između mlijeka i majčine plazme (omjer za  $C_{max}$  je iznosio približno 8, dok je za AUC iznosio približno 30), vjerojatno zbog aktivnog prijenosa u mlijeko.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

laktoza

celuloza, mikrokristalična  
natrijev laurilsulfat  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza  
makrogol  
natrijev laurilsulfat  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVdC/Al blisteri.

PVC/PVdC/Al blisteri koji sadrže 10, 20, 56, 60, 100, 168 ili 200 filmom obloženih tableta.  
PVC/PVdC/Al perforirani blisteri s jediničnim dozama s 10 x 1, 20 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 168 x 1 ili 200 x 1 filmom obloženom tabletom.

HDPE bočice s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu sa zavarenom zaštitnom folijom  
HDPE bočica sadrži 60, 180 ili 200 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN,  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-240349971

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24.06.2025.  
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-