

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Apiksaban Teva 5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg apiksabana.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 102 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Svetlo rožnate, filmsko obložene tablete, omejene ovalne oblike, z vtisnjeno oznako »TV« na eni in »G2« na drugi strani tablete. Dimenzije: 9,9 – 10,5 mm dolžine, 5,0 – 5,6 mm širine, 4,2– 4,8 mm debeline.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf - Non-Valvular Atrial Fibrillation) in enim ali več dejavniki tveganja, kot so predhodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija (TIA - Transient Ischaemic Attack); starost  $\geq 75$  let; hipertenzija; sladkorna bolezen; simptomatsko srčno popuščanje (razred  $\geq$  II po NYHA).

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih (glede hemodinamsko nestabilnih bolnikov s PE glejte poglavje 4.4).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf)

Priporočeni odmerek apiksabana je 5 mg peroralno dvakrat na dan.

#### *Zmanjšanje odmerka*

Priporočeni odmerek apiksabana je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in najmanj dvema od naslednjih značilnosti: starost  $\geq 80$  let, telesna masa  $\leq 60$  kg ali serumska koncentracija kreatinina  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/L).

Zdravljenje je treba nadaljevati dolgoročno.

#### Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTEt - VTE therapy)

Priporočeni odmerek apiksabana za zdravljenje akutne GVT in zdravljenje PE je 10 mg peroralno JAZMP – IB/003, IB/006 – 29. 9. 2022

dvakrat na dan prvih 7 dni, čemur sledi 5 mg peroralno dvakrat na dan. Skladno z razpoložljivimi medicinskimi smernicami mora kratkotrajno zdravljenje (najmanj 3 mesece) temeljiti na prehodnih dejavnih tveganja (npr. nedavni kirurški poseg, poškodba, imobilizacija).

Priporočeni odmerek apiksabana za preprečevanje ponovne GVT in PE je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan. Ko je indicirano preprečevanje ponovne GVT in PE, je treba odmerek 2,5 mg dvakrat na dan uvesti po zaključku 6-mesečnega zdravljenja z apiksabanom 5 mg dvakrat na dan ali drugim antikoagulantom, kot je prikazano spodaj v Preglednici 1 (glejte tudi poglavje 5.1).

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje (VTEt)

	Shema odmerjanja	Največji dnevni odmerek
Zdravljenje GVT ali PE	10 mg dvakrat na dan prvih 7 dni	20 mg
	temu sledi 5 mg dvakrat na dan	10 mg
Preprečevanje ponovne GVT in/ali PE po zaključku 6-mesečnega zdravljenja GVT ali PE	2,5 mg dvakrat na dan	5 mg

Trajanje zdravljenja se določi individualno po skrbni oceni koristi zdravljenja glede na tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

#### Pozabljeni odmerek

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila Apiksaban Teva, ga mora vzeti takoj ko se spomni, nato pa nadaljevati z jemanjem zdravila dvakrat na dan, kot pred tem.

#### Zamenjava zdravila

Prehod s parenteralnih antikoagulantov na zdravljenje z zdravilom Apiksaban Teva (in obratno) je mogoče narediti ob naslednjem predvidenem odmerku (glejte poglavje 4.5). Teh zdravil se ne sme dajati sočasno.

#### *Prehod z zdravljenja z antagonistom vitamina K (AVK) na zdravilo Apiksaban Teva*

Kadar se pri bolnikih preide z zdravljenja z antagonistom vitamina K (AVK) na zdravilo Apiksaban Teva, je treba z dajanjem varfarina oziroma drugega AVK prenehati in začeti z uporabo zdravila Apiksaban Teva, ko je vrednost mednarodno umerjenega razmerja (INR - International Normalised Ratio) < 2.

#### *Prehod z zdravila Apiksaban Teva na zdravljenje z AVK*

Kadar se pri bolnikih preide z zdravljenja z zdravilom Apiksaban Teva na zdravljenje z AVK, je treba z dajanjem zdravila Apiksaban Teva nadaljevati še najmanj 2 dneva po začetku zdravljenja z AVK. Po 2 dneh sočasne uporabe zdravila Apiksaban Teva in zdravljenja z AVK je treba določiti vrednost INR pred naslednjim predvidenim odmerkom zdravila Apiksaban Teva. S sočasno uporabo zdravila Apiksaban Teva in zdravljenja z AVK je treba nadaljevati, dokler ni vrednost INR  $\geq 2$ .

#### Starejši

Preprečevanje in zdravljenje VTE – prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

NVAF – prilagajanje odmerka ni potrebno, razen če so izpolnjena merila za zmanjšanje odmerka (glejte *Zmanjšanje odmerka* na začetku poglavja 4.2).

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic veljajo naslednja priporočila:

- pri zdravljenju GVT, zdravljenju PE ter preprečevanju ponovne GVT in PE (VTEt) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

- pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF in serumsko koncentracijo kreatinina  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromol/L) ter s starostjo  $\geq 80$  let ali telesno maso  $\leq 60$  kg je treba zmanjšati odmerek, kot je opisano zgoraj. V odsotnosti drugih meril za zmanjšanje odmerka (starost, telesna masa) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-29 ml/min) veljajo naslednja priporočila (glejte poglavji 4.4 in 5.2):

- pri zdravljenju GVT, zdravljenju PE ter preprečevanju ponovne GVT in PE (VTET) je treba apiksaban uporabljati previdno;
- pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF morajo bolniki prejemati manjši odmerek apiksabana, in sicer 2,5 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 15$  ml/min ali bolnikih na dializi kliničnih izkušenj ni, zato uporaba apiksabana ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Okvara jeter

Zdravilo Apiksaban Teva je kontraindicirano pri bolnikih z boleznijo jeter, ki je povezana s koagulopatijo in klinično pomembnim tveganjem za krvavitev (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporaba zdravila Apiksaban Teva ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnja A ali B po Child-Pugh-u) je treba zdravilo Apiksaban Teva uporabljati previdno. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov alanin-aminotransferaze (ALT)/aspartat-aminotransferaze (AST)  $> 2$ -kratna zgornja meja normale ali z vrednostmi skupnega bilirubina  $\geq 1,5$ -kratne zgornje meje normale niso bili vključeni v klinične študije. Pri tej skupini bolnikov je treba apiksaban uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pred začetkom uporabe zdravila Apiksaban Teva je treba preveriti delovanje jeter.

#### Telesna masa

VTET - prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

NVAF- prilagajanje odmerka ni potrebno, razen če so izpolnjena merila za zmanjšanje odmerka (glejte *Zmanjšanje odmerka* na začetku poglavja 4.2).

#### Spol

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### Bolniki, pri katerih se izvaja kateterska ablacija (NVAF)

Bolniki lahko nadaljujejo z uporabo apiksabana med ablacijo katetra (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

#### Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

Zdravljenje z apiksabanom lahko uvedemo ali nadaljujemo pri bolnikih z NVAF, ki bi lahko potrebovali kardioverzijo.

Pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z antikoagulantmi, je treba pred kardioverzijo razmisliti o izključitvi strdka v levem atriju z uporabo pristopa na podlagi slikovne diagnostike (npr. transezofagealna ehokardiografija (TEE) ali slikanje z računalniško tomografijo (CT – *Computed Tomography*)), skladno z uveljavljenimi medicinskimi smernicami.

Bolnikom, ki se bodo začeli zdraviti z apiksabanom, je treba za zagotovitev ustrezne antikoagulacije pred kardioverzijo dajati 5 mg dvakrat na dan vsaj 2,5 dneva (5 enkratnih odmerkov) (glejte poglavje 5.1). Če bolnik izpolnjuje merila za zmanjšanje odmerka (glejte poglavji *Zmanjšanje odmerka* in *Okvara ledvic* zgoraj), je treba režim odmerjanja zmanjšati na 2,5 mg apiksabana, ki ga dajemo dvakrat na dan vsaj 2,5 dneva (5 enkratnih odmerkov).

Če je kardioverzija potrebna, preden je mogoče dati 5 odmerkov apiksabana, je treba uporabiti 10 mg polnilni odmerek, čemur sledi 5 mg dvakrat na dan. Če bolnik izpolnjuje merila za zmanjšanje odmerka (glejte poglavji *Zmanjšanje odmerka* in *Okvara ledvic* zgoraj), je treba režim odmerjanja zmanjšati na 5 mg polnilni odmerek, čemur sledi 2,5 mg dvakrat na dan. Polnilni odmerek je treba dati vsaj 2 uri pred kardioverzijo (glejte poglavje 5.1).

Pri vseh bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, je treba pred kardioverzijo potrditi, da je bolnik jemal apiksaban, kot so mu ga predpisali. Pri odločitvah glede uvedbe in trajanja zdravljenja je treba upoštevati uveljavljena priporočila smernic za antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija.

*Bolniki z NVAF in akutnim koronarnim sindromom (AKS) in/ali perkutano koronarno intervencijo (PCI – percutaneous coronary intervention)*

Izkušnje zdravljenja z apiksabanom v priporočenem odmerku za NVAF bolnike, ob kombinirani uporabi zaviralcev agregacije trombocitov pri bolnikih z AKS in/ali opravljeni PCI po doseženi homeostazi, so omejene (glejte poglavji 4.4, 5.1).

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost apiksabana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Zdravilo Apiksaban Teva naj se pogoltne skupaj z vodo, skupaj s hrano ali brez nje.

Bolnikom, ki niso zmožni pogoltniti celih tablet, lahko tablete zdravila Apiksaban Teva zdrobimo in suspendiramo v vodi, 50 mg/ml (5 %) glukoze v vodi (G5W) ali jabolčnem soku, lahko pa jih zmešamo z jabolčno čežano, nato pa morajo pripravljeno nemudoma zaužiti (glejte poglavje 5.2). Druga možnost je, da tablete zdravila Apiksaban Teva zdrobimo in suspendiramo v 60 ml vode ali G5W in jih bolniku nemudoma damo preko nazogastrične sonde (glejte poglavje 5.2). Zdrobljene tablete zdravila Apiksaban Teva so stabilne v vodi, G5W, jabolčnem soku in jabolčni čežani do 4 ure.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna, klinično pomembna krvavitev.
- Bolezen jeter, ki je povezana s koagulopatijo in klinično pomembnim tveganjem za krvavitev (glejte poglavje 5.2).
- Lezija ali bolezensko stanje, če le-ta predstavlja pomemben dejavnik tveganja za večje krvavitve. To je na primer trenutno prisotna ali nedavna razjeda v prebavilih, prisotnost malignih neoplazem z velikim tveganjem za krvavitve, nedavna poškodba možganov ali hrbtenjače, nedaven kirurški poseg na možganih, hrbtenjači ali očeh, nedavna intrakranialna krvavitev, potrjena prisotnost varic v požiralniku ali sum nanje, arterijsko-venske malformacije, žilne anevrizme ali pomembnejše nenormalnosti v hrbtenjači ali možganih.
- Sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom, kot so na primer nefrakcionirani heparin (UFH – unfractionated heparin), nizkomolekularni heparini (enoksaparin, dalteparin

itn.), derivati heparina (fondaparinuks itn.), peroralni antikoagulantni (varfarin, rivaroksaban, dabigatran itn.), razen v posebnih primerih, ko gre za menjavo antikoagulantnega zdravljenja (glejte poglavje 4.2), kadar se UFH daje v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar se UFH daje med katetrsko ablacijo za atrijsko fibrilacijo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Tveganje za krvavitve

Kot pri drugih antikoagulantih je treba tudi bolnike, ki se zdravijo z apiksabanom, skrbno spremljati glede pojava znakov krvavitve. Posebna previdnost je potrebna pri stanjih, ki jih spremlja večje tveganje za krvavitve. V primeru pojava hude krvavitve je treba zdravljenje z apiksabanom prekiniti (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Čeprav zdravljenje z apiksabanom ne zahteva rutinskega spremljanja izpostavljenosti je uporaba kalibriranega kvantitativnega testa aktivnosti anti-faktorja Xa lahko koristna v izjemnih okoliščinah, ko poznavanje izpostavljenosti apiksabanu lahko pripomore k ustreznim kliničnim odločitvam, npr. v primeru prevelikega odmerjanja ali nujnega operacije (glejte poglavje 5.1).

Na voljo je učinkovina, ki deluje reverzibilno na zaviralno delovanje apiksabana na faktor Xa.

##### Interakcije z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo

Zaradi povečanega tveganja za krvavitve je sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba apiksabana skupaj z zaviralci agregacije trombocitov poveča tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je potrebna, kadar se bolniki sočasno zdravijo s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino.

Po operaciji sočasna uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov skupaj z apiksabanom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in stanji, pri katerih je upravičena uporaba enega ali dveh zaviralcev agregacije trombocitov, je treba pred začetkom sočasne uporabe zdravila Apiksaban Teva skrbno oceniti morebitne koristi v primerjavi z morebitnimi tveganji.

V klinični študiji pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo je sočasna uporaba acetilsalicilne kisline (ASA) povečala tveganje za večje krvavitve ob uporabi apiksabana z 1,8 % na leto na 3,4 % na leto, tveganje za krvavitve ob uporabi varfarina pa z 2,7 % na leto na 4,6 % na leto. V tej klinični študiji je bil delež sočasne uporabe dveh zaviralcev agregacije trombocitov omejen (2,1 %) (glejte poglavje 5.1).

V klinično študijo so vključili bolnike z atrijsko fibrilacijo z AKS in/ali opravljenim PCI in načrtovanim, 6 mesečnim, obdobjem zdravljenja z zaviralcem P2Y12, z ali brez ASA in oralnim antikoagulantom (apiksabanom ali VKA). Sočasna uporaba ASA je povečala tveganje za večje krvavitve po merilih Mednarodnega združenja za trombozo in hemostazo (ISTH – International Society on Thrombosis and Hemostasis) ali klinično pomembne neobsežne (CRNM – Clinically Relevant Non-Major) krvavitve pri bolnikih zdravljenih z apiksabanom s 16,4 % na 33,1 % na leto (glejte poglavje 5.1).

V klinični študiji pri bolnikih brez atrijske fibrilacije, z velikim tveganjem za pojav post-akutnega koronarnega sindroma, za katere je bila značilna sočasna prisotnost več srčnih in drugih bolezni in ki so prejeli ASA ali kombinacijo ASA in klopidogrela, so pri apiksabanu poročali o pomembno

JAZMP – IB/003, IB/006 – 29. 9. 2022

povečanem tveganju (5,13 % na leto) za večje krvavitve po merilih ISTH v primerjavi s placebom (2,04 % na leto).

#### Uporaba trombolitičnih učinkovin za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi

Izkušnje z uporabo trombolitičnih učinkovin za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi pri bolnikih, ki so prejeli apiksaban, so zelo omejene (glejte poglavje 4.5).

#### Bolniki s protetičnimi srčnimi zaklopkami

Varnosti in učinkovitosti apiksabana pri bolnikih s protetičnimi srčnimi zaklopkami z atrijsko fibrilacijo ali brez nje niso raziskovali. Zato uporaba apiksabana v takem primeru ni priporočljiva.

#### Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem (DOAC – Direct acting Oral Anticoagulants), vključno z apiksabanom, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih (za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiopolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s DOAC v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

#### Operacije in invazivni postopki

Z uporabo apiksabana je treba prenehati najmanj 48 ur pred načrtovano operacijo ali invazivnimi postopki, pri katerih je prisotno zmerno ali veliko tveganje za krvavitve. To vključuje posege, pri katerih verjetnosti za pojav klinično pomembne krvavitve ni mogoče izključiti, oziroma pri katerih bi bilo tveganje za krvavitve nesprejemljivo.

Z uporabo apiksabana je treba prenehati najmanj 24 ur pred načrtovano operacijo ali invazivnimi postopki, pri katerih je prisotno majhno tveganje za krvavitve. To vključuje posege, pri katerih se pričakuje, da bo vsaka krvavitev, do katere pride, kar najmanjša, glede mesta pojava nekritična ali pa jo bo mogoče brez težav nadzorovati.

Če operacije ali invazivnih postopkov ni mogoče odložiti, je potrebna ustrezna previdnost, ob upoštevanju povečanega tveganja za krvavitve. To tveganje za pojav krvavitev je treba pretehtati glede na nujnost posega.

Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba zdravljenje z apiksabanom čimprej ponovno začeti, pod pogojem, da klinična situacija to dovoljuje in da je bila vzpostavljena zadostna hemostaza (za kardioverzijo glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s katetrsko ablacijo za atrijsko fibrilacijo zdravljenja z apiksabanom ni treba prekiniti (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

#### Začasna prekinitve zdravljenja

Ob prekinitvi uporabe antikoagulantov, vključno z apiksabanom, zaradi aktivne krvavitve, načrtovane operacije ali invazivnih postopkov, so bolniki izpostavljeni povečanemu tveganju za trombozo. Prekinitvam zdravljenja se je treba izogibati, če pa je antikoagulantno zdravljenje z apiksabanom iz kateregakoli vzroka treba začasno prekiniti, je treba z zdravljenjem čimprej ponovno začeti.

#### Hemodinamsko nestabilni bolniki s PE ali bolniki, ki potrebujejo trombolizo ali pljučno embolektomijo

Pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali so morda na trombolizi ali pljučni embolektomiji, apiksaban ni priporočljiv kot alternativa nefrakcioniranemu heparinu, saj varnost in učinkovitost apiksabana v teh kliničnih stanjih nista bili dokazani.

#### Bolniki z aktivnim rakom

Učinkovitost in varnost apiksabana pri zdravljenju GVT, zdravljenju PE in  
JAZMP – IB/003, IB/006 – 29. 9. 2022

preprečevanju ponovne GVT ter PE (VTET) pri bolnikih z aktivnim rakom nista bili dokazani.

#### Bolniki z okvaro ledvic

Omejeni klinični podatki kažejo, da se pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-29 ml/min) koncentracije apiksabana v plazmi povečajo, kar lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-29 ml/min) je za zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTET) treba apiksaban uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF morajo bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-29 ml/min) in bolniki s serumsko koncentracijo kreatinina  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromolov/l) ter s starostjo  $\geq 80$  let ali telesno maso  $\leq 60$  kg prejemati manjši odmerek apiksabana, in sicer 2,5 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 15$  ml/min ali bolnikih na dializi ni kliničnih izkušenj, zato uporaba apiksabana ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Starejši

Večja starost lahko poveča tveganje za krvavitve (glejte poglavje 5.2).

Prav tako je zaradi potencialno večjega tveganja za krvavitve pri sočasnem jemanju apiksabana skupaj z ASA pri starejših bolnikih potrebna previdnost.

#### Telesna masa

Majhna telesna masa ( $< 60$  kg) lahko poveča tveganje za krvavitve (glejte poglavje 5.2).

#### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z boleznijo jeter, ki je povezana s koagulopatijo in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, je uporaba apiksabana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnja A ali B po Child-Pugh-u) ga je treba uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov (vrednosti ALT/AST  $> 2$ -kratna zgornja meja normale) ali z vrednostmi skupnega bilirubina  $\geq 1,5$ -kratne zgornje meje normale niso bili vključeni v klinične študije. Pri tej skupini bolnikov je apiksaban zato treba uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2). Pred začetkom uporabe apiksabana je treba preveriti delovanje jeter.

#### Interakcije z zdravili, ki so zaviralci tako citokroma P450 3A4 (CYP3A4) kot P-glikoproteina (P-gp)

Pri bolnikih, ki se sistemsko zdravijo z zdravili, ki so močni zaviralci obeh, tako CYP3A4 kot P-gp, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol in posakonazol) ter zaviralci proteaze virusa HIV (npr. ritonavir), uporaba apiksabana ni priporočljiva. Ta zdravila lahko izpostavljenost apiksabanu povečajo za 2-krat (glejte poglavje 4.5), v prisotnosti dodatnih dejavnikov, ki povečajo izpostavljenost apiksabanu (npr. huda okvara ledvic), pa tudi za več kot 2-krat.

#### Interakcije z zdravili, ki so induktorji tako CYP3A4 kot P-gp

Pri sočasni uporabi apiksabana in močnih induktorjev CYP3A4 in P-gp (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali šentjanževka) se lahko izpostavljenost apiksabanu zmanjša za približno 50 %. V klinični študiji pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo so pri sočasni uporabi apiksabana z močnimi induktorji CYP3A4 in P-gp opazili zmanjšano učinkovitost in večje tveganje za krvavitve v primerjavi z uporabo apiksabana samega.



Pri bolnikih, ki prejemajo sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi induktorji tako CYP3A4 kot P-gp, veljajo naslednja priporočila (glejte poglavje 4.5):

- pri preprečevanju možganske kapi ter sistemske embolije pri bolnikih z NVAF in preprečevanju ponovne GVT ter PE je treba apiksaban uporabljati previdno.
- apiksabana se ne sme uporabljati za zdravljenje GVT in zdravljenje PE, saj je lahko učinkovitost poslabšana.

#### Laboratorijski parametri

Apiksaban v skladu s svojim mehanizmom delovanja pričakovano vpliva na vrednosti testov strjevanja krvi (npr. protrombinski čas (PČ), INR in aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ)). Pri pričakovanih terapevtskih odmerkih so spremembe vrednosti teh testov strjevanja krvi majhne in zelo spremenljive (glejte poglavje 5.1).

#### Informacije o pomožnih snoveh

Zdravilo Apiksaban Teva vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Apiksaban Teva vsebuje manj ko 1 mmol natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Zaviralci CYP3A4 in P-gp

Pri sočasni uporabi apiksabana in ketokonazola (400 mg enkrat na dan), ki je močan zaviralec obeh, CYP3A4 in P-gp, se je povprečna vrednost AUC apiksabana povečala za 2-krat, srednja vrednost C<sub>max</sub> pa za 1,6-krat.

Pri bolnikih, ki se sočasno sistemsko zdravijo z zdravili, ki so močni zaviralci obeh, tako CYP3A4 kot P-gp, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol in posakonazol) ter zaviralci proteaze virusa HIV (npr. ritonavir), uporaba apiksabana ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Za učinkovine, ki ne sodijo med močne zaviralce tako CYP3A4 kot P-gp (npr. amjiodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, kinidin, verapamil), se pričakuje, da bodo plazemske koncentracije apiksabana povečale v manjšem obsegu. Pri sočasni uporabi učinkovin, ki niso močni zaviralci obeh, CYP3A4 in P-gp, odmerka apiksabana ni treba prilagajati. Na primer diltiazem (360 mg enkrat na dan), ki je zmeren zaviralec CYP3A4 in šibek zaviralec P-gp, je srednja vrednost AUC apiksabana povečal za 1,4-krat, C<sub>max</sub> pa za 1,3-krat. Naproksen (enkratni 500 mg odmerek), ki je zaviralec P-gp, ni pa zaviralec CYP3A4, je srednja vrednost AUC apiksabana povečal za 1,5-krat, srednja vrednost C<sub>max</sub> pa za 1,6-krat. Klaritromicin (500 mg dvakrat na dan), ki je zaviralec P-gp in močan zaviralec CYP3A4, je srednja vrednost AUC apiksabana povečal za 1,6-krat, srednja vrednost C<sub>max</sub> pa za 1,3-krat.

#### Induktorji CYP3A4 in P-gp

Pri sočasni uporabi apiksabana in rifampicina, ki je močan induktor obeh, CYP3A4 in P-gp, se je srednja vrednost AUC apiksabana zmanjšala za približno 54 %, C<sub>max</sub> pa za približno 42 %.

Koncentracije apiksabana v plazmi se lahko zmanjšajo tudi pri sočasni uporabi drugih močnih induktorjev CYP3A4 in P-gp (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali šentjanževka). Pri sočasni uporabi tovrstnih zdravil odmerka apiksabana ni treba prilagajati, vendar je treba pri bolnikih, ki prejemajo sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi induktorji tako CYP3A4 kot P-gp, apiksaban za preprečevanje možganske kapi ter sistemske embolije pri bolnikih z NVAF in preprečevanje ponovne GVT ter PE uporabljati previdno. Uporaba apiksabana ni priporočljiva za zdravljenje GVT in PE pri

bolnikih, ki prejemajo sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi induktorji tako CYP3A4 kot P-gp, saj je lahko učinkovitost poslabšana (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulanti, zaviralci agregacije trombocitov, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI)/zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Zaradi povečanega tveganja za pojav krvavitve je sočasno zdravljenje s katerikoli drugim antikoagulantom kontraindicirano, razen v posebnih primerih, ko gre za menjavo antikoagulantnega zdravljenja, kadar se nefrakcionirani heparin daje v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar se nefrakcionirani heparin daje med katetrsko ablacijo za atrijsko fibrilacijo (glejte poglavje 4.3).

Pri uporabi enoksaparina (enkratni 40 mg odmerek) v kombinaciji z apiksabanom (enkratni 5 mg odmerek) so poročali o aditivnem učinku na aktivnost anti-faktorja Xa.

Pri sočasni uporabi apiksabana in ASA v odmerku 325 mg enkrat na dan farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij niso zasledili.

Pri sočasni uporabi apiksabana in klopidogeta (75 mg enkrat na dan) ali sočasni uporabi apiksabana in kombinacije klopidogeta 75 mg in ASA 162 mg enkrat na dan ali apiksabana in prasugrela (60 mg, čemur sledi 10 mg enkrat na dan) v študijah I. faze niso ugotovili pomembnih zvečanj vrednosti časa krvavitve ("*template bleeding time*") ali nadaljnjega zavrtja agregacije trombocitov v primerjavi z uporabo antitrombotičnih zdravil brez apiksabana. Povečanja vrednosti testov strjevanja krvi (PČ, INR in aPTČ) so bila skladna z učinki samostojno uporabljenega apiksabana.

Naproksen (500 mg), zaviralec P-gp, je povprečno vrednost AUC apiksabana povečal za 1,5-krat, povprečno vrednost C<sub>max</sub> apiksabana pa za 1,6-krat. Povečanje vrednosti apiksabana je spremljalo ustrezno povečanje vrednosti testov strjevanja krvi. Pri sočasni uporabi apiksabana in naproksena niso opazili sprememb pri učinku naproksena na z arahidonsko kislino povzročeno agregacijo trombocitov in tudi ne klinično pomembnega podaljšanja časa krvavitve.

Kljub tem ugotovitvam pa je pri posameznih bolnikih lahko farmakodinamični odziv pri sočasni uporabi antitrombotičnih učinkovin in apiksabana izrazitejši. Pri sočasni uporabi apiksabana in SSRI/SNRI ali NSAID, ASA in/ali zaviralcev P2Y<sub>12</sub> je potrebna previdnost, saj je za ta zdravila značilno, da povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje s sočasno uporabo zdravila Apiksaban Teva in drugih zaviralcev agregacije trombocitov (kot so antagonisti receptorja GPIIb/IIIa, dipiridamol, dekstran ali sulfpirazon) ali trombolitičnih učinkovin je malo. Ker ta zdravila povečajo tveganje za krvavitve, sočasna uporaba teh zdravil in apiksabana ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Druga sočasno uporabljena zdravila

Pri sočasni uporabi apiksabana in atenolola ali famotidina niso poročali o klinično pomembnih farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcijah. Pri sočasni uporabi apiksabana v odmerku 10 mg in atenolola v odmerku 100 mg niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko apiksabana. Pri sočasni uporabi obeh zdravil je bila povprečna vrednost AUC apiksabana za 15 %, povprečna vrednost C<sub>max</sub> apiksabana pa za 18 % manjša kot pri uporabi apiksabana samega. Pri sočasni uporabi apiksabana v odmerku 10 mg in famotidina v odmerku 40 mg učinkov na vrednosti AUC ali C<sub>max</sub> apiksabana niso opazili.

Učinek apiksabana na druga zdravila

Pri *in vitro* študijah niso ugotovili zaviralnega učinka apiksabana na aktivnost CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ali CYP3A4 (IC<sub>50</sub> > 45 µM) in šibek zaviralni učinek na aktivnost CYP2C19 (IC<sub>50</sub> > 20 µM) pri koncentracijah, ki so bile pomembno večje od največjih

plazemskih koncentracij pri bolnikih. Apiksaban pri koncentracijah do 20  $\mu$ M ni induciral CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Za apiksaban se torej ne pričakuje, da bi spremenil presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo preko teh encimov. Apiksaban ni pomemben zaviralec P-gp.

V študijah, izvedenih pri zdravih preiskovancih, apiksaban ni pomembneje spremenil farmakokinetike digoksina, naproksena ali atenolola. Podatki so navedeni v nadaljevanju.

#### *Digoksin*

Pri sočasni uporabi apiksabana (20 mg enkrat na dan) in digoksina (0,25 mg enkrat na dan), ki je substrat za P-gp, niso opazili vplivov na vrednosti AUC in  $C_{max}$  digoksina, kar kaže, da apiksaban ne zavira s P-gp posredovanega transporta substratov.

#### *Naproksen*

Pri sočasni uporabi enkratnih odmerkov apiksabana (10 mg) in naproksena (500 mg), pogosto uporabljanega nesteroidnega protivnetnega zdravila (NSAID), niso opazili nobenih učinkov na vrednosti AUC in  $C_{max}$  naproksena.

#### *Atenolol*

Pri sočasni uporabi enkratnega odmerka apiksabana (10 mg) in atenolola (100 mg), pogosto uporabljanega zaviralca adrenergičnih receptorjev beta, se farmakokinetika atenolola ni spremenila.

#### Aktivno oglje

Dajanje aktivnega oglja zmanjšuje izpostavljenost apiksabanu (glejte poglavje 4.9).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi apiksabana pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi apiksabana bolje izogibati.

#### Dojenje

Ni znano, če se apiksaban ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje apiksabana v mleko (glejte poglavje 5.3). V. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/neuvedbo zdravljenja z apiksabanom, pri čemer je treba pretehtati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Pri študijah na živalih, ki so prejemale apiksaban, vpliva na plodnost niso ugotovili (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Apiksaban Teva nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželene učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Varnost apiksabana so ocenili v 4 kliničnih študijah III. faze, ki so vključile več kot 15.000 bolnikov: več kot 11.000 bolnikov v študijah NVAf in več kot 4.000 bolnikov v študijah zdravljenja VTE (VTEt). V teh študijah je bila povprečna celokupna izpostavljenost 1,7 leta oziroma 221 dni (glejte poglavje 5.1).

JAZMP – IB/003, IB/006 – 29. 9. 2022

Pogosti neželeni učinki so bili krvavitve, kontuzija, epistaksa in hematomi (za profil neželenih učinkov in pogostnosti glede na indikacijo glejte Preglednico 2).

V študijah NVAF je bila celokupna pojavnost s krvavitvami povezanih neželenih učinkov pri uporabi apiksabana 24,3 % v študiji, v kateri so apiksaban primerjali z varfarinom, in 9,6 % v študiji, v kateri so apiksaban primerjali z acetilsalicilno kislino. V študiji, v kateri so apiksaban primerjali z varfarinom, je pojavnost večjih krvavitev v prebavilih po merilih ISTH (vključno s krvavitvami v zgornjem delu prebavnega trakta, spodnjem delu prebavnega trakta in krvavitvami v rektumu) pri apiksabanu znašala 0,76 % na leto. Pojavnost večjih očesnih krvavitev po merilih ISTH je pri apiksabanu znašala 0,18 % na leto.

V študijah VTET je bila celokupna pojavnost s krvavitvijo povezanih neželenih učinkov pri uporabi apiksabana 15,6 % v študiji, v kateri so apiksaban primerjali z enoksaparinom/varfarinom, ter 13,3 % v študiji, v kateri so apiksaban primerjali s placebom (glejte poglavje 5.1).

#### Tabelarični pregled neželenih učinkov

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, razvrščene po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja, ob uporabi naslednjega dogovora: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) za nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAF) in zdravljenje VTE (VTET).

Preglednica 2: Tabelarični pregled neželenih učinkov

<b>Organski sistem</b>	<b>Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (NVAF)</b>	<b>Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTET)</b>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		
anemija	pogosti	pogosti
trombocitopenija	občasni	pogosti
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		
preobčutljivost, alergijski edem in anafilaksija	občasni	občasni
pruritus	občasni	občasni*
angioedem	neznano	neznano
<i>Bolezni živčevja</i>		
krvavitve v možganih <sup>†</sup>	občasni	redki
<i>Očesne bolezni</i>		
očesne krvavitve (vključno s krvavitvami v očesni veznici)	pogosti	občasni
<i>Žilne bolezni</i>		
krvavitve, hematomi	pogosti	pogosti
hipotenzija (vključno s hipotenzijo med posegi)	pogosti	občasni
intraabdominalne krvavitve	občasni	neznano
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		
epistaksa	pogosti	pogosti

hemoptiza	občasni	občasni
krvavitve v dihalih	redki	redki
<i>Bolezni prebavil</i>		
navzea	pogosti	pogosti
krvavitve v prebavilih	pogosti	pogosti
krvavitve iz hemoroidov	občasni	občasni
krvavitve v ustih	občasni	pogosti
hematohezija	občasni	občasni
krvavitve v rektumu, krvavitve iz dlesni	pogosti	pogosti
retroperitonealne krvavitve	redki	neznano
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		
nenormalni izvidi testov delovanja jeter, povečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, povečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečanje vrednosti bilirubina v krvi	občasni	občasni
povečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze	pogosti	pogosti
povečanje vrednosti alanin-aminotransferaze	občasni	pogosti
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		
kožni izpuščaj	občasni	pogosti
alopecija	občasni	občasni
multiformni eritem	zelo redki	neznano
kožni vaskulitis	neznano	neznano
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		
krvavitve v mišicah	redki	občasni
<i>Bolezni sečil</i>		
hematurija	pogosti	pogosti
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		
nenormalne vaginalne krvavitve, urogenitalne krvavitve	občasni	pogosti
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
krvavitve na mestu aplikacije	občasni	občasni
<i>Preiskave</i>		
pozitiven izid pri preverjanju prisotnosti prikrite krvi	občasni	občasni
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		
kontuzije	pogosti	pogosti

krvavitve po posegih (vključno s hematomi, krvavitvami iz rane, hematomi na mestu vboda v žilo in krvavitvami na mestu vstavitve katetra), izločanje iz rane, krvavitve na mestu vreza (vključno s hematomom na mestu vreza), krvavitve med kirurškim posegom	občasni	občasni
travmatske krvavitve	občasni	občasni

\*V študiji CV185057 (dolgotrajno preprečevanje VTE) niso opazili pojava generaliziranega pruritusa.

† Izraz "krvavitve v možganih" zajema vse intrakranialne ali intraspinalne krvavitve (tj. hemoragično kap ali putamenske, cerebelarne, intraventricularne ali subduralne krvavitve).

Uporaba apiksabana je lahko povezana z večjim tveganjem za pojav prikrite ali manifestne krvavitve iz kateregakoli tkiva ali organa. Posledično se lahko razvije posthemoragična anemija, katere znaki, simptomi in resnost so odvisni od mesta in stopnje ali obsega krvavitve (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja apiksabana se lahko poveča tveganje za krvavitve. V primeru pojava hemoragičnih zapletov je treba zdravljenje prekiniti in ugotoviti vir krvavitve. Razmisliti je treba o uvedbi ustreznega zdravljenja, npr. o kirurški hemostazi, transfuziji sveže zamrznjene plazme ali uporabi protitrombocitov za zaviralce faktorja Xa.

V nadzorovanih kliničnih študijah pri zdravih preiskovancih, ki so apiksaban od 3 do 7 dni prejeli peroralno v odmerkih do 50 mg na dan (7 dni v odmerku 25 mg dvakrat na dan ali 3 dni v odmerku 50 mg enkrat na dan), niso poročali o pojavu klinično pomembnih neželenih učinkov.

Pri zdravih osebah je dajanje aktivnega oglja 2 in 6 ur po zaužitju 20 mg odmerka apiksabana zmanjšalo povprečno vrednost AUC apiksabana za 50 % oziroma 27 %, ni pa imelo nobenega vpliva na C<sub>max</sub>. Povprečni razpolovni čas apiksabana se je s 13,4 ure (kadar so apiksaban dajali kot samostojno zdravilo) zmanjšal na 5,3 ure oziroma 4,9 ure, kadar so aktivno oglje dajali 2 in 6 ur po dajanju apiksabana. Torej bi pri obvladovanju prevelikega odmerjanja apiksabana ali pri nenamernem zaužitju zdravila lahko bilo dajanje aktivnega oglja koristno.

V situacijah, kadar je treba zaustaviti antikoagulacijo zaradi življenjsko ogrožajoče ali nenadzorovane krvavitve, je na voljo protitrombocitov za zaviralce faktorja Xa (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba tudi o uporabi koncentratov protrombinskih kompleksov (PCCs - Prothrombin complex concentrates) ali rekombinantnega faktorja VIIa. Pri zdravih preiskovancih so ugotovili izgubo farmakodinamičnih

učinkov apiksabana, dokazano s spremembami vrednosti testov tvorbe trombina ob koncu infundiranja 30 minutne infuzije, pri čemer je bila izhodiščna vrednost dosežena v 4 urah po začetku infundiranja 4-faktorskih pripravkov PCC. Vendar pa ni kliničnih izkušenj z uporabo 4-faktorskih pripravkov PCC za zaustavljanje krvavitve pri posameznikih, ki se zdravijo z apiksabanom. Trenutno še ni izkušenj z uporabo rekombinantnega faktorja VIIa pri posameznikih, ki se zdravijo z apiksabanom. Pri ponovni uporabi rekombinantnega faktorja VIIa je treba uporabljene odmerke prilagoditi glede na stopnjo zmanjšanja krvavitve.

Glede na lokalno razpoložljivost je treba v primeru večjih krvavitve razmisliti o posvetu s strokovnjakom za koagulacijo.

Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo je hemodializa zmanjšala vrednost AUC apiksabana za 14 %, če so bolniki peroralno prejeli enkratni 5-miligramski odmerek apiksabana. Zato hemodializa verjetno ne bo učinkovita pri obravnavanju prevelikega odmerjanja apiksabana.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni zaviralci faktorja Xa, oznaka ATC: B01AF02

#### Mehanizem delovanja

Apiksaban je močan, reverzibilen, direkten in visoko selektiven zaviralec aktivnega mesta faktorja Xa za peroralno uporabo. Za antitrombotično delovanje ne potrebuje antitrombina III.

Apiksaban zavira prosti in na strdek vezani faktor Xa ter aktivnost protrombinaze. Apiksaban nima direktnega učinka na agregacijo trombocitov, vendar pa posredno zavira agregacijo trombocitov, ki jo povzroča trombin. Apiksaban z zaviranjem faktorja Xa prepreči nastanek trombina in razvoj strdka. Predklinične študije na živalskih modelih so pokazale antitrombotično učinkovitost apiksabana pri preprečevanju arterijske in venske tromboze pri odmerkih, ki ohranijo hemostazo.

#### Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinki apiksabana so odraz njegovega mehanizma delovanja (zaviranje faktorja Xa). Apiksaban z zaviranjem faktorja Xa podaljša teste strjevanja krvi, kot so protrombinski čas (PČ), mednarodno umerjeno razmerje (INR) in aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ). Pri pričakovanih terapevtskih odmerkih so spremembe teh kazalcev strjevanja krvi majhne in zelo spremenljive, zato vrednotenje farmakodinamičnih učinkov apiksabana na njihovi osnovi ni priporočljivo. V testu tvorbe trombina je apiksaban zmanjšal potencial endogenega trombina, kar je merilo tvorbe trombina v človeški plazmi.

Apiksaban kaže tudi aktivnost anti-FXa, kar je razvidno iz zmanjšanja encimske aktivnosti faktorja Xa pri številnih komercialno dostopnih testih anti-FXa, vendar pa se rezultati posameznih testov razlikujejo. Podatki iz kliničnih študij so na voljo le za Rotachrom<sup>®</sup> Heparin kromogeni test. Aktivnost anti-FXa kaže tesno neposredno linearno povezavo s koncentracijami apiksabana v plazmi. Največje vrednosti so dosežene v času največjih koncentracij apiksabana v plazmi. Razmerje med koncentracijami apiksabana v plazmi in aktivnostjo anti-FXa je približno linearno v širokem razponu odmerkov apiksabana.

Spodnja Preglednica 3 prikazuje predvideno izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja in aktivnost anti-faktorja Xa. Pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki jemljejo apiksaban za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije, rezultati kažejo manj kot 1,7-kratno nihanje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi. Pri bolnikih, ki apiksaban jemljejo za zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE, rezultati kažejo manj kot 2,2-kratno nihanje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi.

Preglednica 3: Predvidena izpostavljenost apiksabanu v stanju dinamičnega ravnovesja in aktivnost anti-Xa

	<b>apiksaban C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>apiksaban C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>apiksaban največja aktivnost anti- Xa (i.e./ml)</b>	<b>apiksaban najmanjša aktivnost anti- Xa (i.e./ml )</b>
	mediana [5., 95. percentil]			
<i>Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije: NVAF</i>				
2,5 mg dvakrat na dan*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dvakrat na dan	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTET)</i>				
2,5 mg dvakrat na dan	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dvakrat na dan	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dvakrat na dan	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\*Populacija s prilagoditvijo odmerka na podlagi 2 od 3 meril za zmanjšanje odmerka v študiji ARISTOTLE.

Pri zdravljenju z apiksabanom izpostavljenosti sicer ni treba rutinsko spremljati, vendar pa je uporaba kalibriranega kvantitativnega testa aktivnosti anti-faktorja Xa lahko koristna v izjemnih okoliščinah, ko poznavanje izpostavljenosti apiksabanu lahko pripomore k ustreznim kliničnim odločitvam, npr. v primeru prevelikega odmerjanja ali nujnega kirurškega posega.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAF)

Skupno 23.799 bolnikov je bilo randomiziranih v klinični program (ARISTOTLE: apiksaban v primerjavi z varfarinom, AVERROES: apiksaban v primerjavi z ASA), pri čemer je bilo 11.927 bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejela apiksaban. Program je bil načrtovan z namenom, da bi dokazali učinkovitost in varnost uporabe apiksabana pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dodatnimi dejavniki tveganja, kot so na primer:

- predhodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija (TIA)
- starost  $\geq 75$  let
- hipertenzija
- sladkorna bolezen (diabetes mellitus)
- simptomatsko srčno popuščanje (razred  $\geq$  II po NYHA)

##### ŠTUDIJA ARISTOTLE

V študiji ARISTOTLE je bilo skupno 18.201 bolnikov randomiziranih v dvojno slepo zdravljenje z apiksabanom 5 mg dvakrat na dan (oziroma 2,5 mg dvakrat na dan pri izbranih bolnikih [4,7 %], glejte poglavje 4.2), ali z varfarinom (ciljno območje INR 2,0-3,0), pri čemer so bili bolniki preiskovani učinkovini izpostavljeni povprečno 20 mesecev.

Povprečna starost je znašala 69,1 leta, povprečna ocena po merilih CHADS2 je znašala 2,1; 18,9 % bolnikov pa je doživelo predhodno možgansko kap ali TIA.



V študiji se je apiksaban izkazal kot statistično pomembno boljše zdravilo glede primarnega opazovanega dogodka - preprečevanja možganske kapi (hemoragične ali ishemične) in sistemske embolije (glejte Preglednico 4) v primerjavi z varfarinom.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji ARISTOTLE

	<b>apiksaban</b> N = 9.120 (% na leto)	<b>varfarin</b> N= 9.081 (% na leto)	<b>razmerje ogroženosti</b> (95 % IZ)	<b>vrednost p</b>
Možganska kap ali sistemska embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Možganska kap				
Ishemična ali neopredeljena	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragična	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)	

Pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino z varfarinom, je mediani odstotek časa v terapevtskem območju (TTR - Time in Therapeutic Range) (INR 2-3) znašal 66 %.

Pri apiksabanu so ugotovili zmanjšanje pogostnosti pojavljanja možganske kapi in sistemske embolije v primerjavi z varfarinom preko celotnega območja različnih ravni centralne vrednosti TTR; v območju najvišjega kvartila TTR glede na centralno vrednost je razmerje ogroženosti za apiksaban v primerjavi z varfarinom znašalo 0,73 (95% IZ, 0,38; 1,40).

Ključne sekundarne opazovane dogodke, večjo krvavitev in vse vzroke smrti, so ocenjevali v predhodno določeni hierarhični strategiji testiranja za nadzor splošne napake tipa 1 v preskušanju. Statistično pomembna prednost je bila dosežena tudi pri ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih, tako pri večji krvavitvi kot pri vseh vzrokih smrti (glejte Preglednico 5). Z izboljšanjem spremljanja INR so se opažene prednosti apiksabana v primerjavi z varfarinom glede vseh vzrokov smrti zmanjšale.

Preglednica 5: Sekundarni opazovani dogodki pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji ARISTOTLE

	<b>apiksaba</b> n N = <b>9.088</b> n (% na leto)	<b>varfarin</b> N= 9.052 n (% na leto)	<b>razmerje</b> <b>ogroženost</b> <b>i (95 % IZ)</b>	<b>vrednost p</b>
<b>Izidi krvavitev</b>				
Večje*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Smrtne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakranialne	52 (0,33)	122 (0,80)		
Večje + KPMK†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Vse	2.356 (18,1)	3.060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
<b>Drugi opazovani dogodki</b>				
Vsi vzroki smrti	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Miokardni infarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

\*večja krvavitev, definirana po merilih ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

† klinično pomembne manjše krvavitve

Skupni delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je v študiji ARISTOTLE znašal 1,8 % pri apiksabanu in 2,6 % pri varfarinu.

Rezultati učinkovitosti pri predhodno določenih podskupinah, vključno z oceno po merilih CHADS2, starostjo, telesno maso, spolom, statusom delovanja ledvic, predhodno možgansko kapjo ali TIA in

sladkorno boleznijo, so bili skladni z rezultati primarne učinkovitosti za celokupno populacijo, ki so jo v preskušanju preučevali.

Pojavnost večjih krvavitev v prebavilih po merilih ISTH (vključno s krvavitvami v zgornjem delu prebavnega trakta, spodnjem delu prebavnega trakta in krvavitvami v rektumu) je znašala 0,76 % na leto pri apiksabanu in 0,86 % na leto pri varfarinu.

Rezultati večjih krvavitev pri predhodno določenih podskupinah, vključno z oceno po merilih CHADS2, starostjo, telesno maso, spolom, statusom delovanja ledvic, predhodno možgansko kapjo ali TIA in sladkorno boleznijo, so bili skladni z rezultati za celokupno populacijo, ki so jo v preskušanju preučevali.

### ŠTUDIJA AVERROES

V študiji AVERROES je bilo skupno 5.598 bolnikov, za katere so bili raziskovalci mnenja, da pri njih zdravljenje z antagonistom vitamina K (AVK) ni primerno, randomiziranih v skupino, ki se je zdravila z apiksabanom v odmerku 5 mg dvakrat na dan (ali 2,5 mg dvakrat na dan pri izbranih bolnikih [6,4 %], glejte poglavje 4.2), ali skupino, ki se je zdravila z ASA. ASA so prejeli v enkratnem dnevnom odmerku, ki je po odločitvi raziskovalca znašal 81 mg (64 %), 162 (26,9 %), 243 (2,1 %), ali 324 mg (6,6 %). Bolniki so bili preiskovani učinkovini izpostavljeni povprečno 14 mesecev. Povprečna starost je znašala 69,9 leta, povprečna ocena po merilih CHADS2 je znašala 2,0; 13,6 % bolnikov pa je doživelo predhodno možgansko kap ali TIA.

Običajni vzroki za neprimernost zdravljenja z AVK v študiji AVERROES so bili naslednji: nezmožnost ali zelo majhna možnost za doseg vrednosti INR v zahtevanih območjih (42,6 %); bolniki so zavračali zdravljenje z AVK (37,4 %); ocena po merilih CHADS2 = 1, tako da zdravnik VKA ni priporočil (21,3 %); pri bolniku se ni bilo mogoče zanesti na to, da se bo držal navodil za zdravljenje z AVK (15,0 %); in težave oziroma pričakovane težave pri vzpostavljanju stika z bolnikom v primeru nujne spremembe odmerka (11,7 %).

Študija AVERROES se je na osnovi priporočil neodvisnega Odbora za spremljanje podatkov (Data Monitoring Committee) zaključila predčasno, zaradi očitnih dokazov o zmanjšanju pojavnosti možganske kapi in sistemske embolije s sprejemljivim varnostnim profilom.

Skupni delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je v študiji AVERROES znašal 1,5 % pri apiksabanu in 1,3 % pri ASA.

V študiji se je apiksaban izkazal kot statistično pomembno boljše zdravilo glede primarnega opazovanega dogodka - preprečevanja možganske kapi (hemoragične, ishemične ali neopredeljene) ali sistemske embolije (glejte Preglednico 6) v primerjavi z ASA.

Preglednica 6: Ključni rezultati učinkovitosti pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji AVERROES

	<b>apiksaban</b> N = 2.807 n (% na leto)	<b>ASA</b> N = 2.791 n (% na leto)	<b>razmerje</b> <b>ogroženosti</b> <b>(95 % IZ)</b>	<b>vrednost</b> <b>p</b>
Možganska kap ali sistemska embolija*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Možganska kap				
Ishemična ali neopredeljena	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragična	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)	
Možganska kap, sistemska embolija, MI, ali žilna smrt*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003

Miokardni infarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Žilna smrt	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Vsi vzroki smrti <sup>†</sup>	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\*ocenjeno s sekvenčno strategijo testiranja, ki je bila načrtovana za nadzor splošne napake tipa 1 v preskušanjju

<sup>†</sup> sekundarni opazovani dogodek

Kar se tiče pojavnosti večjih krvavitev, ni bilo nobene statistično pomembne razlike med apiksabanom in ASA (glejte Preglednico 7).

Preglednica 7: Krvavitve pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji AVERROES

	<b>apiksaban</b> N = 2.798 n (% na leto)	<b>ASA</b> N = 2.780 n (% na leto)	<b>razmerje ogroženosti</b> (95 % IZ)	<b>vrednost</b> p
Večje*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Smrtne, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakranialne, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Večje + KPMK <sup>†</sup>	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Vse	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\*večja krvavitve, definirana po merilih ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

<sup>†</sup> klinično pomembne manjše krvavitve

Bolniki z NVAF in akutnim koronarnim sindromom (AKS) in/ali opravljeno perkutano koronarno intervencijo (PCI – percutaneous coronary intervention)

AUGUSTUS je bila odprta, randomizirana, kontrolirana študija, izvedena po 2 x 2 faktorskem načinu, ki je vsebovala 4614 bolnikov z NVAF, ki so imeli AKS (43 %) in/ali opravljeno PCI (56 %). Vsi bolniki so prejeli osnovno terapijo z zaviralcem P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) predpisano po lokalnem standardu oskrbe.

Bolniki so bili v 14 dneh po AKS in/ali PCI naključno razporejeni v skupine, ki so prejemale apiksaban 5 mg dvakrat na dan (2,5 mg dvakrat na dan, če sta bila dosežena vsaj dva ali več kriterija za zmanjšanje odmerka; 10 % jih je prejelo nižji odmerek) ali AVK in ASA (81 mg enkrat na dan) ali placebo. Povprečna starost je bila 69,9 leta, 94 % randomiziranih bolnikov je imelo vrednost CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 2, 47 % bolnikov pa vrednost HAS-BLED > 3. Bolniki razporejeni v skupino AVK, so bili 56 % časa v terapevtskem območju (TTR – time in therapeutic range) (INR 2-3), 32 % časa pod TTR in 12 % časa nad TTR.

Primarni cilj študije AUGUSTUS je bilo ovrednotenje varnosti, s primarnim opazovanim dogodkom večje krvavitve ali klinično pomembne manjše krvavitve (KPMK) po merilih ISTH. V primerjavi med apiksabanom in AVK, se je primarni opazovani dogodek večje krvavitve ali klinično pomembne manjše krvavitve (KPMK) po merilih ISTH v 6. mesecu pojavil pri 241 (10,5 %) bolnikih, ki so prejemali apiksaban in 332 (14,7 %) bolnikih, ki so prejeli AVK (razmerje ogroženosti [HR – Hazard Ratio]=0,69, 95 % IZ: 0,58, 0,82; 2-stranski p<0,0001 za enakovrednost in p<0,0001 za superiornost). Za AVK so dodatne analize z uporabo podskupin po TTR pokazale, da je bila največja stopnja krvavitev povezana z najnižjim kvartilom TTR. Stopnja krvavitev je bila podobna med apiksabanom in najvišjim kvartilom TTR.

V primerjavi med ASA in placebom, se je primarni opazovani dogodek večje krvavitve ali klinično pomembne manjše krvavitve (KPMK) po merilih ISTH v 6. mesecu pojavil pri 367 (16,1 %) bolnikih, ki so prejeli ASA in pri 204 (9,0 %) bolnikih, ki so prejeli placebo (HR=1,88, 95 % IZ: 1,58, 2,23; dvostransko p<0,0001).

Pri bolnikih zdravljenih z apiksabanom, se je večja krvavitve ali klinično pomembna manjša krvavitve

(KPMK) pojavila pri 157 (13,7 %) bolnikih v skupini, ki je prejela ASA in pri 84 (7,4 %) bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih zdravljenih z AVK, se je večja krvavitev ali klinično pomembna manjša krvavitev (KPMK) pojavila pri 208 (18,5 %) bolnikih, ki so prejeli ASA in pri 122 (10,8 %) bolnikih, ki so prejeli placebo.

Drugi učinki zdravljenja so bili ovrednoteni kot sekundarni sestavljeni opazovani dogodki študije.

V primerjavi med apiksabanom in AVK, sta se pri 541 (23,5 %) bolnikih, ki so prejeli apiksaban in 632 (27,4 %) bolnikih, ki so prejeli AVK, kot sestavljena opazovana dogodka pojavila smrt ali ponovna hospitalizacija. Pri 170 (7,4 %) bolnikih, v skupini z apiksabanom in 182 (7,9 %) bolnikih v skupini z AVK sta se kot sestavljena opazovana dogodka pojavila smrt ali ishemični zaplet (možganska kap, miokardni infarkt, tromboza žilne opornice ali nujna revaskularizacija).

V primerjavi med ASA in placebom, sta se pri 604 (26,2 %) bolnikih, ki so prejeli ASA in 569 (24,7 %) bolnikih, ki so prejeli placebo, kot sestavljena opazovana dogodka pojavila smrt ali ponovna hospitalizacija. Pri 163 (7,1 %) bolnikih, v skupini z ASA in 189 (8,2 %) bolnikih, v skupini s placebom sta se kot sestavljena opazovana dogodka pojavila smrt ali ishemični zaplet (možganska kap, miokardni infarkt, tromboza žilne opornice in nujna revaskularizacija).

#### Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija

EMANATE je bila odprta multicentrična študija, v katero so vključili 1.500 bolnikov, naročenih na kardioverzijo zaradi NVAF, ki bodisi predhodno niso prejeli peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja bodisi so se predhodno zdravili manj kot 48 ur. Bolnike so randomizirali 1 : 1 v skupino z apiksabanom ali v skupino s heparinom in/ali AVK za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov.

Električno in/ali farmakološko kardioverzijo so opravili po vsaj 5 odmerkih apiksabana 5 mg dvakrat na dan (oziroma 2,5 mg dvakrat na dan pri izbranih bolnikih (glejte poglavje 4.2)) ali vsaj 2 uri po 10 mg polnilnem odmerku (oziroma 5 mg polnilnem odmerku pri izbranih bolnikih (glejte poglavje 4.2)), če je bilo treba kardioverzijo opraviti prej. V skupini z apiksabanom je polnilni odmerek prejelo 342 bolnikov (331 bolnikov je prejelo 10 mg odmerka, 11 bolnikov pa je prejelo 5 mg odmerka).

V skupini z apiksabanom (n = 753) niso zabeležili nobene možganske kapi (0 %), v skupini s heparinom in/ali AVK (n = 747; razmerje tveganj [RR – Risk Ratio] 0,00; 95 % IZ 0,00; 0,64) pa so jih zabeležili 6 (0,80 %). Do smrti iz vseh vzrokov je prišlo pri 2 bolnikih (0,27 %) v skupini z apiksabanom in pri 1 bolniku (0,13 %) v skupini s heparinom in/ali AVK. O sistemski emboliji niso poročali.

Do večjih krvavitev in KPMK je prišlo pri 3 (0,41 %) in 11 (1,50 %) bolnikih v skupini z apiksabanom v primerjavi s 6 (0,83 %) oziroma 13 (1,80 %) bolniki v skupini s heparinom in/ali AVK.

Ta raziskovalna študija je pokazala primerljivo učinkovitost in varnost pri kardioverziji med skupinama, ki sta se zdravili z apiksabanom oziroma heparinom in/ali AVK.

#### Zdravljenje GVT, zdravljenje PE in preprečevanje ponovne GVT ter PE (VTEt)

Zasnovan je bil klinični program (AMPLIFY: primerjava apiksabana in enoksaparina/varfarina, AMPLIFY-EXT: primerjava apiksabana in placeba) za dokazovanje učinkovitosti in varnosti apiksabana pri zdravljenju GVT in/ali PE (AMPLIFY) ter pri podaljšanem zdravljenju za preprečevanje ponovitve GVT in/ali PE, ki je sledilo od 6- do 12-mesečnemu antikoagulacijskemu zdravljenju GVT in/ali PE (AMPLIFY-EXT). Študiji sta bili randomizirani, dvojno slepi, mednarodni preskušanci z vzporednimi skupinami pri bolnikih s simptomatsko proksimalno GVT ali simptomatsko PE. Vse ključne opazovane dogodke glede varnosti in učinkovitosti je pregledala neodvisna komisija, ki je razpolagala z zakritimi podatki.

**ŠTUDIJA AMPLIFY**

V študiji AMPLIFY je bilo skupno 5.395 bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejela 7-dnevno zdravljenje z apiksabanom 10 mg peroralno dvakrat na dan, čemur je sledilo 6-mesečno jemanje 5 mg apiksabana peroralno dvakrat na dan, ali v skupino, ki je prejela 1 mg/kg enoksaparina subkutano dvakrat na dan vsaj 5 dni (dokler ni bil INR  $\geq$  2) in varfarin (ciljno območje INR 2,0-3,0) peroralno 6 mesecev.

Povprečna starost je bila 56,9 leta, 89,8 % randomiziranih bolnikov pa je imelo neizzvane dogodke VTE. Pri bolnikih, randomiziranih v skupino z varfarinom, je povprečen odstotek časa v terapevtskem območju (INR 2,0-3,0) znašal 60,9. Pri apiksabanu so ugotovili zmanjšanje ponovnih simptomatskih VTE in z VTE povezanih smrtnih primerov preko celotnega območja različnih ravni centralne vrednosti TTR (Time in Therapeutic Range); v območju najvišjega kvartila TTR glede na centralno vrednost je relativno tveganje pri apiksabanu v primerjavi z enoksaparinom/varfarinom znašalo 0,79 (95% IZ, 0,39; 1,61).

V študiji se je pokazalo, da je pri sestavljenem primarnem opazovanem dogodku - ponovna simptomatska VTE (GVT brez smrtnega izida ali PE brez smrtnega izida) ali z VTE povezana smrt - apiksaban enakovreden zdravljenju z enoksaparinom/varfarinom (glejte Preglednico 8).

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti v študiji AMPLIFY

	<b>apiksaban</b> N= <b>2.609 n</b> (%)	<b>enoksaparin</b> <b>/ varfarin</b> N= <b>2.635 n</b> (%)	<b>relativno</b> <b>tveganje</b> <b>(95% IZ)</b>
VTE ali z VTE povezana smrt	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
GVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
z VTE povezana smrt	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE ali smrt iz vseh vzrokov	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE ali smrt iz srčno-žilnih vzrokov	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, z VTE povezana smrt ali večja krvavitev	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\*enakovreden v primerjavi z enoksaparinom/varfarinom (vrednost  $p < 0,0001$ )

Učinkovitost apiksabana pri začetnem zdravljenju VTE je bila konsistentna med bolniki, zdravljenimi zaradi PE (relativno tveganje 0,9; 95 % IZ (0,5; 1,6)) ali zaradi GVT (relativno tveganje 0,8; 95 % IZ (0,5; 1,3)). Učinkovitost v podskupinah glede na starost, spol, indeks telesne mase (ITM), delovanje ledvic, stopnjo indeksa PE, mesto trombusa pri GVT in predhodno uporabo parenteralnega heparina je bila na splošno konsistentna.

Primarni opazovani dogodek pri vrednotenju varnosti je bila večja krvavitev. V študiji je bil apiksaban glede tega statistično superioren v primerjavi z enoksaparinom/varfarinom (relativno tveganje 0,31, 95 % interval zaupanja (0,17; 0,55), vrednost  $p < 0,0001$ ) (glejte Preglednico 9).

Preglednica 9: Rezultati spremljanja krvavitev v študiji AMPLIFY

	<b>apiksaban</b> N= <b>2.676</b> <b>n (%)</b>	<b>enoksaparin/</b> <b>varfarin</b> N= <b>2.689</b> <b>n (%)</b>	<b>relativno tveganje</b> <b>(95 % IZ)</b>
Večja	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Večja + KPMK	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)

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

Obravnavane večje krvavitve in klinično pomembne manjše krvavitve (KPMK) na kateremkoli anatomskem mestu so bile na splošno redkejše v skupini z apiksabanom v primerjavi s skupino z enoksaparinom/varfarinom. Večja krvavitve v prebavilih, obravnavana po merilih ISTH, se je pojavila pri 6 (0,2 %) bolnikih, zdravljenih z apiksabanom, in 17 (0,6 %) bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom/varfarinom.

#### Študija AMPLIFY-EXT

V študiji AMPLIFY-EXT je bilo 2.482 bolnikov randomiziranih v skupine, ki so 12 mesecev prejemale apiksaban 2,5 mg peroralno dvakrat na dan, apiksaban 5 mg peroralno dvakrat na dan ali placebo, in sicer po koncu od 6- do 12-mesečnega prvotnega antikoagulacijskega zdravljenja. Od teh bolnikov jih je 836 (33,7 %) pred vključitvijo v študijo AMPLIFY-EXT sodelovalo v študiji AMPLIFY. Povprečna starost je bila 56,7 leta, 91,7 % randomiziranih bolnikov pa je imelo neizzvane dogodke VTE.

V študiji sta bila oba odmerka apiksabana pri primarnem opazovanem dogodku - ponovna simptomatska VTE (GVT brez smrtnega izida ali PE brez smrtnega izida) ali smrt iz vseh vzrokov - statistično superiorna v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 10).

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti v študiji AMPLIFY-EXT

	apiksaban	apiksaban	placebo	relativno tveganje (95 % IZ)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	apiksaban 2,5 mg v primerjavi s placebom	apiksaban 5,0 mg v primerjavi s placebom
	n (%)				
Ponovna VTE ali smrt iz vseh vzrokov	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>¥</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>¥</sup>
GVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Smrt iz vseh vzrokov	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Ponovna VTE ali z VTE povezana smrt	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Ponovna VTE ali smrt iz srčno-žilnih vzrokov	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
GVT <sup>†</sup> brez smrtnega izida	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
PE <sup>†</sup> brez smrtnega izida	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Z VTE povezana smrt	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

<sup>¥</sup> vrednost  $p < 0,0001$

\* Pri bolnikih z več kot enim dogodkom, ki je prispeval k sestavljenemu opazovanemu dogodku, so poročali samo o prvem dogodku (npr. če je imel bolnik GVT in potem PE, so poročali samo o GVT).

<sup>†</sup> Posamezni bolniki so imeli lahko več kot en dogodek in so zajeti v obeh razvrstitvah.

Učinkovitost apiksabana pri preprečevanju ponovne VTE je ostala nespremenjena v vseh podskupinah, glede na starost, spol, ITM in delovanje ledvic.

Primarni opazovani dogodek pri vrednotenju varnosti je bila večja krvavitev v obdobju zdravljenja. V študiji se pojavnost večjih krvavitev pri obeh odmerkih apiksabana ni statistično razlikovala od placeba. Pri pojavnosti večjih krvavitev + klinično pomembnih manjših krvavitev (KPMK), manjših krvavitev in vseh krvavitev med skupino z apiksabanom 2,5 mg dvakrat na dan in skupino s placebom (glejte Preglednico 11) ni bilo statistično pomembne razlike.

Preglednica 11: Rezultati spremljanja krvavitev v študiji AMPLIFY-EXT

	apiksaba n	apiksaban	placebo	relativno tveganje (95 % IZ)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 811)	(N = 826)	apiksaban 2,5 mg v primerjavi s placebom	apiksaban 5,0 mg v primerjavi s placebom
		n (%)			
Večja	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Večja + KPMK	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Manjša	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Vse	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Večja krvavitev v prebavilih, obravnavana po merilih ISTH, se je pojavila pri 1 (0,1 %) bolniku, zdravljenem z apiksabanom 5 mg dvakrat na dan, nobenem bolniku, zdravljenem z odmerkom 2,5 mg dvakrat na dan, in 1 (0,1 %) bolniku, ki je prejel placebo.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje apiksaban, za eno ali več skupin pediatrične populacije pri venski in arterijski emboliji in trombozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pri odmerkih do 10 mg je absolutna biološka uporabnost apiksabana približno 50 %. Absorpcija apiksabana je hitra. Največje koncentracije ( $C_{max}$ ) so dosežene od 3 do 4 ure po zaužitju tablete. Hrana ne vpliva na vrednosti AUC ali  $C_{max}$  10 mg odmerka. Apiksaban se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Farmakokinetika apiksabana je linearna. Pri peroralnih odmerkih do 10 mg se izpostavljenost apiksabanu povečuje proporcionalno z odmerkom. Pri odmerkih  $\leq$  25 mg je absorpcija apiksabana odvisna od raztapljanja, biološka uporabnost pa se zmanjša. Parametri izpostavljenosti apiksabanu kažejo majhno do zmerno stopnjo spremenljivosti, tako pri posameznem bolniku (koeficient variance ~20 %) kot med različnimi bolniki (koeficient variance ~30 %).

Po peroralni uporabi 10 mg apiksabana v obliki 2 zdrobljenih 5 mg tablet, suspendiranih v 30 ml vode, je bila izpostavljenost primerljiva izpostavljenosti po peroralni uporabi 2 celih 5 mg tablet. Po peroralni uporabi 10 mg apiksabana v obliki 2 zdrobljenih 5 mg tablet s 30 g jabolčne čežane sta bili  $C_{max}$  in AUC za 21 % in 16 % manjši kot po uporabi 2 celih 5 mg tablet. Ocenjujejo, da zmanjšanje izpostavljenosti ni klinično pomembno.

Po uporabi zdrobljene 5 mg tablete, suspendirane v 60 ml G5W in dane po nazogastrični sondi, je bila JAZMP – IB/003, IB/006 – 29. 9. 2022

izpostavljenost podobna izpostavljenosti, ugotovljeni v drugih kliničnih študijah, ki so vključevala zdrave preiskovance, ki so prejeli enkratni peroralni 5 mg odmerka apiksabana v obliki tablete.

Glede na predvidljiv, od odmerka odvisen farmakokinetični profil apiksabana, rezultati biološke uporabnosti iz opravljenih študij veljajo tudi za manjše odmerke apiksabana.

#### Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine pri človeku je približno 87 %. Volumen porazdelitve ( $V_{ss}$ ) je približno 21 litrov.

#### Biotransformacija in izločanje

Apiksaban se izloča po več poteh. Pri človeku se približno 25 % uporabljenega odmerka izloči v obliki presnovkov, večina z blatom. Na račun izločanja preko ledvic odpade približno 27 % skupnega očistka. V kliničnih oziroma predkliničnih študijah so opazili tudi izločanje z žolčem oziroma neposredno izločanje preko stene črevesa.

Skupni očistek apiksabana znaša približno 3,3 l/h, razpolovni čas pa približno 12 ur.

O-demetilacija in hidroksilacija na 3-oksopiperidinilnem delu sta glavni mesti biotransformacije. Apiksaban se v glavnem presnavlja preko CYP3A4/5 in le v manjši meri preko CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 ter 2J2. Apiksaban se v plazmi pri človeku v glavnem nahaja v nespremenjeni obliki. Aktivni presnovki v cirkulaciji niso prisotni. Apiksaban je substrat za prenašalno beljakovino P-gp in rezistentno beljakovino, izolirano pri raku dojke (BCRP; "*breast cancer resistance protein*").

#### Starejši

Pri starejših bolnikih (starejših od 65 let) so bile plazemske koncentracije večje kot pri mlajših bolnikih. Povprečne vrednosti AUC so bile večje za približno 32 %, vrednosti  $C_{max}$  pa se niso spremenile.

#### Okvara ledvic

Okvara delovanja ledvic ne vpliva na največje koncentracije apiksabana. Meritve očistka kreatinina so pokazale, da se pri zmanjšanju delovanja ledvic izpostavljenost apiksabanu poveča. Pri posameznikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51-80 ml/min) so bile plazemske koncentracije apiksabana (AUC) za 16 %, pri posameznikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min) za 29 % in pri posameznikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-29 ml/min) za 44 % večje kot pri osebah z normalnim očistkom kreatinina. Okvara ledvic nima očitnih vplivov na razmerje med koncentracijami apiksabana v plazmi in aktivnostjo anti-FXa.

Pri preiskovancih s končno ledvično odpovedjo se je vrednost AUC apiksabana povečala za 36 %, če so prejeli enkratni 5-miligramski odmerka apiksabana takoj po hemodializi, v primerjavi s povečanjem, ki so ga opazili pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic. Če se je pri preiskovancih s končno ledvično odpovedjo hemodializa začela dve uri po prejetju enkratnega 5-miligramskega odmerka apiksabana, se je vrednost AUC zmanjšala za 14 %, kar ustreza očistku apiksabana z dializo, 18 ml/min. Zato hemodializa verjetno ne bo učinkovita pri obravnavanju prevelikega odmerjanja apiksabana.

#### Okvara jeter

V študijo je bilo vključenih 8 preiskovancev z blago okvaro jeter (Child-Pugh A; 5 točk ( $n = 6$ ) in 6 točk ( $n = 2$ )), 8 preiskovancev z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B; 7 točk ( $n = 6$ ) in 8 točk ( $n = 2$ )) in

16 zdravih kontrolnih preiskovancev. V študiji, ki je primerjala farmakokinetiko in farmakodinamiko apiksabana po enkratnem 5 mg odmerku, pri preiskovancih z okvaro jeter niso ugotovili sprememb v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Spremembe v aktivnosti anti-faktorja Xa in INR so bile pri preiskovancih z blago do zmerno okvaro jeter primerljive s spremembami pri zdravih preiskovancih.



Spol

Pri ženskah je bila izpostavljenost apiksabanu za približno 18 % večja kot pri moških.

Etnično poreklo in rasa

Rezultati študij I. faze ne kažejo očitnih razlik v farmakokinetiki apiksabana med belci/Kavkazijci, Azijci in črnci/Afroameričani. Ugotovitve analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, ki so se zdravili z apiksabanom, se na splošno skladajo z rezultati študij I. faze.

Telesna masa

V primerjavi z izpostavljenostjo apiksabanu pri preiskovancih s telesno maso od 65 do 85 kg je bila telesna masa > 120 kg povezana s približno 30% nižjo izpostavljenostjo in telesno maso < 50 kg je bila povezana s približno 30% večjo izpostavljenostjo.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Razmerje med farmakokinetiko/farmakodinamiko (PK/PD) med plazemskimi koncentracijami apiksabana in različnimi farmakodinamičnimi opazovanimi dogodki (aktivnost anti-FXa, INR, PČ, aPTČ) so ovrednotili pri širokem razponu uporabljenih odmerkov (0,5 do 50 mg). Razmerje med koncentracijami apiksabana v plazmi in aktivnostjo anti-faktorja Xa najbolje opiše linearni model. Razmerje PK/PD, opaženo pri bolnikih, je bilo v skladu z razmerjem, ugotovljenim pri zdravih preiskovancih.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na plodnost in razvoj zarodka/plodu in škodljivega vpliva na mlade živali, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Večina opaženih učinkov pri študijah toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki je bila povezana s farmakodinamičnim delovanjem apiksabana na parametre strjevanja krvi. V študijah toksičnosti niso zaznali povečanega nagnjenja k pojavu krvavitev ali pa je bilo nagnjenje le malenkostno večje. Ker so živalske vrste, uporabljene v predkliničnih študijah, morda manj občutljive v primerjavi s človekom, je treba vrednost teh rezultatov pri prenosu na človeka interpretirati previdno.

Pri podganjem mleku so ugotovili visoko razmerje med koncentracijo v mleku in koncentracijo v plazmi pri materah (C<sub>max</sub> približno 8, AUC približno 30), kar je lahko posledica aktivnega transporta v mleko.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI****6.1 Seznam pomožnih snovi**Jedro tablete:

laktoza  
mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev  
karmelozat natrijev  
lavrilsulfat magnezijev  
stearat

Filmska obloga:

laktoza  
monohidrat  
hipromeloza

JAZMP – IB/003, IB/006 – 29. 9. 2022

(E464) titanov  
dioksid (E171)  
makrogol 3350  
triacetin  
rdeči železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Prozorni PVC/PE/PVdC – aluminijasti pretisni omoti: 2 leti

Bela HDPE platenka z belo za otroke varno PP zaporko: 2 leti

Bela HDPE platenka z belo za otroke varno PP zaporko, ki vsebuje bombažno vato: 2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozorni PVC/PE/PVdC – aluminijasti deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki vsebujejo 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 56x1, 60x1, 100x1, 120x1, 168x1, 200x1 filmsko obloženo tableto.

Bela HDPE platenka z belo za otroke varno PP zaporko vsebuje 180, 200 in 500 filmsko obloženih tablet.

Bela HDPE platenka z belo za otroke varno PP zaporko, ki vsebuje bombažno vato, vsebuje 180, 200 in 500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/22/02954/014-027

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

JAZMP – IB/003, IB/006 – 29. 9. 2022

Datum prve odobritve: 19. 12. 2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29. 9. 2022