

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Abatixent 2,5 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg apiksabana.

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 2,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 48 mg laktoze (v obliki monohidrata) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako "AX" na eni in "2,5" na drugi strani, s premerom 5,7 – 6,5 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE - *Venous Thromboembolic Events*) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena.

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 VTE: načrtovana kirurška zamenjava kolka ali kolena (VTEp - VTE prevention)

Priporočeni odmerek apiksabana je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan. Bolnik mora začetni odmerek vzeti od 12 do 24 ur po operaciji.

Pri odločanju o času uporabe zdravila v tem časovnem okviru mora zdravnik upoštevati tako možne koristi zgodnejše antikoagulacije za preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov kot tudi tveganja za pojav krvavitev po operaciji.

*Bolniki po kirurški zamenjavi kolka*

Priporočeno trajanje zdravljenja je od 32 do 38 dni.

*Bolniki po kirurški zamenjavi kolena*

Priporočeno trajanje zdravljenja je od 10 do 14 dni.

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 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 mikromolov/l), 2,5 mg peroralno dvakrat na dan.

Zdravljenje je treba nadaljevati dolgotrajno.

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

Priporočeni odmerek apiksabana za preprečevanje ponovne GVT in PE je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan. Če je indicirano preprečevanje ponovne GVT in PE, je treba po koncu 6-mesečnega zdravljenja z apiksabanom 5 mg dvakrat na dan ali drugim antikoagulantom uvesti odmerek 2,5 mg dvakrat na dan, 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 koncu 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 odmerki

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

#### Zamenjava zdravila

Prehod s parenteralnega zdravljenja z antikoagulantni na zdravljenje z zdravilom Abatixent (in v obratni smeri) je mogoče opraviti 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 Abatixent*

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

#### *Prehod z zdravila Abatixent na zdravljenje z AVK*

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

#### Starejši bolniki

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 preprečevanju VTE pri načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena (VTEp), 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 mikromolov/l) ter s starostjo  $\geq 80$  let ali telesno maso  $\leq 60$  kg je treba zmanjšati odmerki, 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 preprečevanju VTE pri načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena (VTEp), 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

Pri bolnikih z boleznijo jeter, ki je povezana z motnjami strjevanja krvi in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, je uporaba zdravila Abatixent kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporaba zdravila Abatixent 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) ga je treba uporabljati previdno. Pri teh bolnikih 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 zdravilo Abatixent uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pred začetkom uporabe zdravila Abatixent je treba preveriti delovanje jeter.

#### Telesna masa

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).

#### Spol

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### Bolniki s katetrsko ablacijo (NVAF)

Med katetrsko ablacijo lahko bolniki še naprej uporabljajo apiksaban (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 antikoagulanti, 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 (ACS – Acute Coronary Syndrome) in/ali perkutanim koronarnim posegom (PCI – Percutaneous Coronary Intervention)*

Izkušnje z zdravljenjem z apiksabanom v odmerku, priporočenem za bolnike z NVAF, kadar ga po doseženi hemostazi uporabljamo v kombinaciji z zaviralci agregacije trombocitov pri bolnikih z ACS in/ali pri katerih se izvaja PCI, so omejene (glejte poglavji 4.4, 5.1).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Abatixent pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki o preprečevanju tromboembolije so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Način uporabe

peroralna uporaba

Bolnik naj tableto pogoltne skupaj z vodo. Zdravilo Abatixent se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

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

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerikoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna, klinično pomembna krvavitev.
- Bolezen jeter, ki je povezana z motnjami strjevanja krvi in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve (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, 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 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 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).

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 (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 ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali z

nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino.

Po kirurškem posegu sočasna uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov in apiksabana 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 apiksabana skrbno oceniti morebitne koristi v primerjavi z morebitnimi tveganji.

V klinični študiji pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo je sočasna uporaba acetilsalicilne kisline 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 ACS in/ali pri katerih se je izvajal PCI z načrtovanim 6-mesečnim obdobjem zdravljenja z zaviralcem P2Y12, z acetilsalicilno kislino ali brez nje, ter s peroralnim antikoagulantom (apiksabanom ali AVK). Pri preiskovancih, ki so se zdravili z apiksabanom, je sočasna uporaba acetilsalicilne kisline povečala tveganje za večje krvavitve ali klinično pomembne manjše krvavitve (KPMK) po merilih Mednarodnega združenja za trombozo in hemostazo (ISTH – *International Society on Thrombosis and Hemostasis*) s 16,4 % na leto 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 acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidozola, so pri apiksabanu poročali o pomembno povečanem tveganju za večje krvavitve po merilih ISTH v primerjavi s placebom (5,13 % na leto v primerjavi z 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, vključno z apiksabanom, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih (za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulanti z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonistom vitamina K lahko povezano s povečano pogostostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

#### Kirurški posegi 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 prekinitev 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.

#### Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija

Kadar se uporablja nevroaksialna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ali spinalna/epiduralna punkcija pri bolnikih, ki se zaradi preprečevanja trombemboličnih zapletov zdravijo z antitrombotiki, obstaja tveganje za pojav epiduralnega ali spinalnega hematoma. Taki hematomi lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paralizo. Tveganje za pojav teh zapletov se lahko poveča pri kooperativni uporabi epiduralnih katetrov ali sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo. Epiduralni ali intratekalni kateter je treba odstraniti vsaj 5 ur pred uporabo prvega odmerka apiksabana. Večje tveganje predstavlja tudi travmatska ali ponavljajoča se epiduralna ali spinalna punkcija. Bolnike je treba pogosto nadzirati glede pojava znakov in simptomov nevrološke okvare (npr. odrevenelost ali oslabelost nog ali motnje delovanja črevesja ali sečnega mehurja). V primeru pojava nevrološke prizadetosti je potrebna urgentna diagnostična obravnava in zdravljenje. Pri bolnikih, ki se zaradi tromboprolifakse zdravijo ali se bodo zdravili z antikoagulantmi, je pred nevroaksialnimi posegi treba skrbno ovrednotiti vsa možna tveganja in koristi takih posegov.

Pri bolnikih, ki imajo vstavljen intratekalni ali epiduralni kateter, ni kliničnih izkušenj z uporabo apiksabana. Na osnovi farmakokinetičnih podatkov mora pri takih bolnikih med uporabo zadnjega odmerka apiksabana in odstranitvijo katetra miniti od 20 do 30 ur (to je 2-kratna vrednost razpolovnega časa). Pred odstranitvijo katetra je tako treba izpustiti vsaj en odmerek. Bolnik sme vzeti naslednji odmerek apiksabana najmanj 5 ur po odstranitvi katetra. Kot pri drugih novih antikoagulantih je izkušenj z nevroaksialno blokado malo, zato je

pri sočasni uporabi apiksabana in neuroaksialne blokade potrebna izjemna previdnost.

#### 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

Pri bolnikih z aktivnim rakom lahko obstaja veliko tveganje za venske trombembolične dogodke in krvavitve. Kadar se razmišlja o uporabi apiksabana za zdravljenje GVT ali PE pri bolnikih z rakom, je treba skrbno oceniti koristi v primerjavi s tveganji (glejte tudi poglavje 4.3).

#### 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 preprečevanje VTE pri načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena (VTEp), 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 bolniki

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 acetilsalicilno kislino 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 z motnjami strjevanja krvi in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, je apiksaban kontraindiciran (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) je treba zdravilo 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 VTE pri načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena, 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.

#### Kirurški poseg pri zlomu kolka

Klinične študije učinkovitosti in varnosti uporabe apiksabana pri bolnikih, ki so imeli kirurški poseg zaradi zloma kolka, niso bile izvedene. Uporaba apiksabana pri teh bolnikih zato ni priporočljiva.

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) 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,  $C_{max}$  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, itraconazol, 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. amjodaron, 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 srednjo vrednost AUC apiksabana povečal za 1,4-krat, srednjo vrednost  $C_{max}$  pa za 1,3-krat. Naproksen (enkratni 500 mg odmerki), ki je zaviralec P-gp, ni pa zaviralec CYP3A4, je srednjo vrednost AUC apiksabana povečal za 1,5-krat, srednjo vrednost  $C_{max}$  pa za 1,6-krat. Klaritromicin (500 mg dvakrat na dan), ki je zaviralec P-gp in močan zaviralec CYP3A4, je srednjo vrednost AUC apiksabana povečal za 1,6-krat, srednjo vrednost  $C_{max}$  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 %,  $C_{max}$  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 VTE pri načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena, 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 ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Zaradi povečanega tveganja za pojav krvavitev 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 odmerki) v kombinaciji z apiksabanom (enkratni 5 mg

odmerka) so poročali o aditivnem učinku na aktivnost anti-faktorja Xa.

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

Pri sočasni uporabi apiksabana in klopidogrela (75 mg enkrat na dan) ali sočasni uporabi apiksabana in kombinacije klopidogrela 75 mg in acetilsalicilne kisline 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 nadaljnega 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  $C_{max}$  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, NSAID, acetilsalicilne kisline in/ali zaviralcev P2Y12 je potrebna previdnost, saj ta zdravila običajno povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4.).

Izkušnje s sočasno uporabo skupaj z drugimi zaviralci agregacije trombocitov (kot so antagonisti receptorjev GPIIb/IIIa, dipiridamol, dekstran ali sulfpirazon) ali trombolitičnimi učinkovinami so omejene. Ker te učinkovine povečajo tveganje za krvavitve, sočasna uporaba teh zdravil skupaj z apiksabanom 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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) in šibek zaviralni učinek na aktivnost CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) pri koncentracijah, ki so bile pomembno večje od največjih plazemskih koncentracij pri človeku. 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 osebah, apiksaban ni pomembneje spremenil farmakokinetike digoksina, naproksena ali atenolola.

#### *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, 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). 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 Abatixent nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

Varnost apiksabana so ocenili v 7 kliničnih študijah III. faze, ki so vključile več kot 21.000 bolnikov: več kot 5.000 bolnikov v študijah VTEp, 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 20 dni, 1,7 leta oziroma 221 dni (glejte poglavje 5.1).

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

V študijah VTEp so se neželeni učinki pojavili pri 11 % bolnikov, ki so se zdravili z apiksabanom v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan. Celokupna pojavnost s krvavitvami povezanih neželenih učinkov pri uporabi apiksabana je v študiji, v kateri so apiksaban primerjali z enoksaparinom, znašala 10 %.

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).

Tabelarni 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 preprečevanje venskih tromboemboličnih dogodkov (VTEp), nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAF) oziroma zdravljenje VTE (VTET).

**Preglednica 2: Tabelarni pregled neželenih učinkov**

Organski sistem	Preprečevanje VTE pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena (VTEp)	Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (NVAF)	Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTET)
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			
anemija	pogosti	pogosti	pogosti
trombocitopenija	občasni	občasni	pogosti

<i>Bolezni imunskega sistema</i>			
preobčutljivost, alergijski edem in anafilaksija	redki	občasni	občasni
pruritus	občasni	občasni	občasni*
angioedem	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
<i>Bolezni živčevja</i>			
krvavitve v možganih <sup>†</sup>	neznana pogostnost	občasni	redki
<i>Očesne bolezni</i>			
očesne krvavitve (vključno s krvavitvami v očesni veznici)	redki	pogosti	občasni
<i>Žilne bolezni</i>			
krvavitve, hematomi	pogosti	pogosti	pogosti
hipotenzija (vključno s hipotenzijo med posegi)	občasni	pogosti	občasni
intraabdominalne krvavitve	neznana pogostnost	občasni	neznana pogostnost
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>			
epistaksa	občasni	pogosti	pogosti
hemoptiza	redki	občasni	občasni
krvavitve v dihalih	neznana pogostnost	redki	redki
<i>Bolezni prebavil</i>			
navzea	pogosti	pogosti	pogosti
krvavitve v prebavilih	občasni	pogosti	pogosti
krvavitve iz hemoroidov	neznana pogostnost	občasni	občasni
krvavitve v ustih	neznana pogostnost	občasni	pogosti
hematohezija	občasni	občasni	občasni
krvavitve v rektumu, krvavitve iz dlesni	redki	pogosti	pogosti
retroperitonealne krvavitve	neznana pogostnost	redki	neznana pogostnost
<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	občasni
povečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze	občasni	pogosti	pogosti
povečanje vrednosti alanin-aminotransferaze	občasni	občasni	pogosti
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			
kožni izpuščaj	neznana pogostnost	občasni	pogosti
alopecija	redki	občasni	občasni
multiformni eritem	neznana pogostnost	zelo redki	neznana pogostnost
kožni vaskulitis	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			

krvavitve v mišicah	redki	redki	občasni
<i>Bolezni sečil</i>			
hematurija	občasni	pogosti	pogosti
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			
nenormalne vaginalne krvavitve, urogenitalne krvavitve	občasni	občasni	pogosti
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>			
krvavitve na mestu aplikacije	neznana pogostnost	občasni	občasni
<i>Preiskave</i>			
pozitiven izid pri preverjanju prisotnosti prikrite krvi	neznana pogostnost	občasni	občasni
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>			
kontuzije	pogosti	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	občasni
travmatske krvavitve	neznana pogostnost	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, intraventrikularne 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 na 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, spletna stran: 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

protiučinkovine za zaviralce faktorja Xa.

V nadzorovanih kliničnih študijah pri zdravih osebah, ki so apiksaban od 3 do 7 dni prejemale 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 oziroma 6 ur po zaužitju 20 mg odmerka apiksabana zmanjšalo povprečno vrednost AUC apiksabana za 50 % oziroma 27 %, ni pa imelo nobenega vpliva na  $C_{max}$ . 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 oziroma 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 protiučinkovina 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 krvavitev pri posameznikih, ki se zdravijo z apiksabanom. Trenutno še ni izkušenj z uporabo rekombinantnega faktorja VIIa pri osebah, ki se zdravijo z apiksabanom. Pri ponovni uporabi rekombinantnega faktorja VIIa je treba uporabljati odmerek prilagoditi glede na stopnjo zmanjšanja krvavitve.

Glede na lokalno razpoložljivost je treba v primeru večjih krvavitev 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, neposredni zaviralci faktorja Xa, oznaka ATC: B01AF02

#### Mehanizem delovanja

Apiksaban je močan, reverzibilen, neposreden 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 neposrednega učinka na agregacijo trombocitov, vendar pa posredno zavira agregacijo trombocitov, ki jo

povzročča 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 (PTČ). 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-faktorja Xa, kar je razvidno iz zmanjšanja encimske aktivnosti faktorja Xa pri številnih komercialno dostopnih testih anti-faktorja Xa, vendar pa se rezultati posameznih testov razlikujejo. Podatki iz kliničnih študij so na voljo le za Rotachrom® Heparin kromogeni test. Aktivnost anti-faktorja Xa 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-faktorja Xa je približno linearno v širokem razponu odmerkov apiksabana.

Spodnja Preglednica 3 prikazuje predvideno izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja in aktivnost anti-faktorja Xa za posamezne indikacije. Pri bolnikih, ki apiksaban jemljejo za preprečevanje VTE po kirurški zamenjavi kolka ali kolena, rezultati kažejo manj kot 1,6-kratno nihanje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi. 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-faktorja Xa**

	apiksaban C <sub>max</sub> (ng/ml)	apiksaban C <sub>min</sub> (ng/ml)	apiksaban največja aktivnost anti- faktorja Xa (i.e./ml)	apiksaban najmanjša aktivnost anti- faktorja Xa (i.e./ml)
mediana [5., 95. percentil]				
<i>Preprečevanje VTE: načrtovana kirurška zamenjava kolka ali kolena</i>				
2,5 mg dvakrat na dan	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<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 venskih trombemboličnih dogodkov: načrtovana kirurška zamenjava kolka ali kolena (VTEp)*

Klinični program apiksabana je bil zasnovan za dokaz učinkovitosti in varnosti uporabe apiksabana pri preprečevanju venskih trombemboličnih dogodkov pri širokem spektru odraslih bolnikov po kirurški zamenjavi kolka ali kolena. V dve ključni, dvojno slepi, randomizirani, multinacionalni študiji, ki sta primerjali uporabo apiksabana v peroralnem odmerku 2,5 mg dvakrat na dan (4.236 bolnikov) in uporabo enoksaparina v odmerku 40 mg enkrat na dan (4.228 bolnikov), je bilo vključenih skupno 8.464 bolnikov. Med vsemi vključenimi bolniki je bilo 1.262 bolnikov (618 v skupini z apiksabanom), ki so bili stari 75 let ali starejši, 1.004 bolniki (499 v skupini z apiksabanom), ki so imeli majhno telesno maso ( $\leq 60$  kg), 1.495 bolnikov (743 v skupini z apiksabanom), ki so imeli indeks telesne mase  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> in 415 bolnikov (203 v skupini z apiksabanom), ki so imeli zmerno okvaro ledvic.

V študijo ADVANCE-3 je bilo vključenih 5.407 bolnikov, pri katerih je bila opravljena načrtovana kirurška zamenjava kolka, v študijo ADVANCE-2 pa 3.057 bolnikov pri katerih je bila opravljena načrtovana kirurška zamenjava kolena. Bolniki so prejeli bodisi apiksaban v odmerku 2,5 mg peroralno dvakrat na dan (p.o., dvakrat na dan) ali enoksaparin v odmerku 40 mg subkutano enkrat na dan (s.c., enkrat na dan). Bolniki so prvi odmerek apiksabana prejeli od 12 do 24 ur po operaciji, prvi odmerek enoksaparina pa od 9 do 15 ur pred operacijo. V študiji ADVANCE-3 so bolniki apiksaban in enoksaparin prejeli od 32 do 38 dni, v študiji ADVANCE-2 pa od 10 do 14 dni.

Na osnovi zdravstvene anamneze je v raziskovani populaciji v študijah ADVANCE-3 in ADVANCE-2 (8.464 bolnikov) 46 % bolnikov imelo hipertenzijo, 10 % bolnikov hiperlipidemijo, 9 % bolnikov sladkorno bolezen in 8 % bolnikov bolezen koronarnih arterij.

Apiksaban se je tako pri načrtovani kirurški zamenjavi kolka kot kolena izkazal za statistično boljšega od enoksaparina pri primarnem opazovanem dogodku (sestavljeno iz vseh venskih trombemboličnih dogodkov (VTE)/vseh vzrokov smrti) in glavnem VTE opazovanem dogodku (sestavljeno iz proksimalne globoke venske tromboze (GVT), pljučne embolije (PE) brez smrtnega izida in z VTE povezanih smrtnih primerov) (glejte Preglednico 4).

**Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti iz ključnih študij III. faze**

Študija	ADVANCE-3 (kolk)			ADVANCE-2 (koleno)		
	apiksaban	enoksaparin	vrednost p	apiksaban	enoksaparin	vrednost p
Odmerek	2,5 mg p.o.	40 mg s.c.		2,5 mg p.o.	40 mg s.c.	
Trajanje zdravljenja	dvakrat na dan 35 ± 3 dni	enkrat na dan 35 ± 3 dni		dvakrat na dan 12 ± 2 dni	enkrat na dan 12 ± 2 dni	
Vsi VTE/vsi vzroki smrti						
Število dogodkov/oseb	27/1.949	74/1.917		147/976	243/997	
Delež dogodkov	1,39 %	3,86 %	<	15,06 %	24,37 %	<
Relativno tveganje	0,36		0,0001	0,62		0,0001
95 % interval zaupanja	(0,22; 0,54)			(0,51; 0,74)		
Glavni VTE						
Število dogodkov/oseb	10/2.199	25/2.195		13/1.195	26/1.199	
Delež dogodkov	0,45 %	1,14 %	0,0107	1,09 %	2,17 %	0,0373
Relativno tveganje	0,40			0,50		
95 % interval zaupanja	(0,15; 0,80)			(0,26; 0,97)		

Opazovani dogodki pri vrednotenju varnosti so bili večje krvavitve, večje krvavitve in KPMK skupaj ter vse krvavitve. Pri bolnikih, ki so se zdravili z apiksabanom v odmerku 2,5 mg, so bili deleži krvavitev podobni kot pri bolnikih, ki so se zdravili z enoksaparinom v odmerku 40 mg (glejte Preglednico 5). Vsi kriteriji o krvavitvah vključujejo krvavitve iz kirurške rane.

**Preglednica 5: Rezultati spremljanja krvavitev iz ključnih študij III. faze\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	apiksaban 2,5 mg p.o. dvakrat na dan 35 ± 3 dni	enoksaparin 40 mg s.c. enkrat na dan 35 ± 3 dni	apiksaban 2,5 mg p.o. dvakrat na dan 12 ± 2 dni	enoksaparin 40 mg s.c. enkrat na dan 12 ± 2 dni
Vsi zdravljeni	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
<b>Obdobje zdravljenja</b> <sup>1</sup>				
Večje	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Smrtne	0	0	0	0
Večje + KPMK	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Vse	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
<b>Obdobje zdravljenja po operaciji</b> <sup>2</sup>				
Večje	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Smrtne	0	0	0	0
Večje + KPMK	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Vse	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

\* Vsi kriteriji o krvavitvah vključujejo krvavitve iz kirurške rane.

<sup>1</sup> Vključuje dogodke po prvem odmerku enoksaparina (pred operacijo).

<sup>2</sup> Vključuje dogodke po prvem odmerku apiksabana (po operaciji).

Pri bolnikih, ki so po kirurški zamenjavi kolka ali kolena v študijah II. in III. faze prejeli apiksaban, je bila celotna pojavnost neželenih učinkov, kot so krvavitev, anemije in nepravilnosti aminotransferaz (npr. vrednosti ALT) številčno manjša kot pri bolnikih, ki so prejeli enoksaparin.

V študiji pri bolnikih s kirurško zamenjavo kolena so med obdobjem zdravljenja v skupini, ki je prejela apiksaban, poročali o 4 primerih pljučne embolije. V skupini, ki je prejela enoksaparin, takih primerov ni bilo. Večjega števila primerov pljučne embolije ni mogoče pojasniti.

#### 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 acetilsalicilno kislino), 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 CHADS<sub>2</sub> 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 6) v primerjavi z varfarinom.

#### **Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji ARISTOTLE**

	<b>apiksaban n = 9.120 (% na leto)</b>	<b>varfarin n = 9.081 (% na leto)</b>	<b>razmerje ogroženosti (95 % IZ)</b>	<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 7). Z izboljšanjem spremljanja INR so se opažene prednosti apiksabana v primerjavi z varfarinom glede vseh vzrokov smrti zmanjšale.

### Preglednica 7: Sekundarni opazovani dogodki pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji ARISTOTLE

	<b>apiksaban</b> <b>n = 9.088</b> <b>n (% na leto)</b>	<b>varfarin</b> <b>n = 9.052</b> <b>n (% na leto)</b>	<b>razmerje</b> <b>ogroženosti</b> <b>(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 glede učinkovitosti pri predhodno določenih podskupinah, vključno z oceno po merilih CHADS<sub>2</sub>, 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 glede večjih krvavitev pri predhodno določenih podskupinah, vključno z oceno po merilih CHADS<sub>2</sub>, 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 (oziroma 2,5 mg dvakrat na dan pri izbranih bolnikih [6,4 %], glejte poglavje 4.2), oziroma skupino, ki se je zdravila z acetilsalicilno kislino. Acetilsalicilno kislino so prejeli v enkratnem dnevnem 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 CHADS<sub>2</sub> 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 CHADS<sub>2</sub> = 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 acetilsalicilni kislini.

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 8) v primerjavi z acetilsalicilno kislino.

### Preglednica 8: Ključni rezultati učinkovitosti pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji AVERROES

	apiksaban n = 2.807 n (% na leto)	acetilsalicilna kislina n = 2.791 n (% na leto)	razmerje ogroženosti (95 % IZ)	vrednost p
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 preskušanju

<sup>†</sup> sekundarni opazovani dogodek

Kar se tiče pojavnosti večjih krvavitev, ni bilo nobene statistično pomembne razlike med apiksabanom in acetilsalicilno kislino (glejte Preglednico 9).

### Preglednica 9: Krvavitve pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji AVERROES

	apiksaban n = 2.798 n (% na leto)	acetilsalicilna kislina n = 2.780 n (% na leto)	razmerje ogroženosti (95 % IZ)	vrednost 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 ACS in/ali pri katerih se izvaja PCI

V odprto, randomizirano, nadzorovano preskušanje AUGUSTUS z 2 x 2 faktorskim raziskovalnim načrtom so vključili 4.614 bolnikov z NVAF, ki so imeli ACS (43 %) in/ali so pri njih izvedli PCI (56 %). Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z zaviralcem P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %), predpisanim v skladu z lokalno standardno oskrbo.

Bolnike so randomizirali v obdobju do 14 dni po ACS in/ali PCI na bodisi apiksaban 5 mg dvakrat na dan (2,5 mg dvakrat na dan, če so izpolnjevali dva ali več meril za zmanjšanje odmerka; 4,2 % jih je prejelo manjši odmerek) ali AVK in na bodisi acetilsalicilno kislino (81 mg enkrat na dan) ali placebo. Povprečna starost je znašala 69,9 leta, 94 % randomiziranih bolnikov je imelo rezultat po lestvici CHA2DS<sub>2</sub>-VASc > 2 in 47 % bolnikov je imelo rezultat po lestvici HAS-BLED > 3. Pri bolnikih, ki so jih randomizirali na AVK, je odstotek časa v terapevtskem območju (TTR – *Time in Therapeutic Range*) (INR 2-3) znašal 56 %, z 32 % časa pod TTR in 12 % časa nad TTR.

Primarni cilj preskušanja AUGUSTUS je bil oceniti varnost, pri čemer je bil primarni opazovani dogodek večja krvavitve ali KPMK po merilih ISTH. Ko so primerjali apiksaban in AVK, je do primarnega opazovanega dogodka pri vrednotenju varnosti, večje krvavitve ali KPMK po merilih ISTH, po 6 mesecih prišlo pri 241 (10,5 %) bolnikih v skupini z apiksabanom in pri 332 (14,7 %) bolnikih v skupini z AVK (razmerje ogroženost [HR – *Hazard Ratio*] = 0,69, 95 % IZ: 0,58; 0,82, 2-stranska vrednost p < 0,0001 za neinferiornost in p < 0,0001 za superiornost). V skupini z AVK so dodatne analize pri podskupinah glede na TTR pokazale, da je bila najvišja stopnja krvavitve povezana z najnižjim kvartilom TTR. Stopnja krvavitve je bila podobna med apiksabanom in najvišjim kvartilom

TTR.

Ko so primerjali acetilsalicilno kislino in placebo, je do primarnega opazovanega dogodka pri vrednotenju varnosti, večje krvavitve ali KPMK po merilih ISTH, po 6 mesecih prišlo pri 367 (16,1 %) bolnikih v skupini z acetilsalicilno kislino in pri 204 (9,0 %) bolnikih v skupini s placebom (HR = 1,88, 95 % IZ: 1,58; 2,23; 2-stranska vrednost  $p < 0,0001$ ).

Konkretno je pri bolnikih, ki so se zdravili z apiksabanom, do večje krvavitve ali KPMK prišlo pri 157 (13,7 %) bolnikih v skupini z acetilsalicilno kislino in pri 84 (7,4 %) bolnikih v skupini s placebom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z AVK, je do večje krvavitve ali KPMK prišlo pri 208 (18,5 %) bolnikih v skupini z acetilsalicilno kislino in pri 122 (10,8 %) bolnikih v skupini s placebom.

Druge učinke zdravljenja so ocenili kot sekundarni cilj študije, in sicer s sestavljenimi opazovanimi dogodki.

Ko so primerjali apiksaban in AVK, je do sestavljenega opazovanega dogodka smrti ali ponovne hospitalizacije prišlo pri 541 (23,5 %) bolnikih v skupini z apiksabanom in pri 632 (27,4 %) bolnikih v skupini z AVK. Do sestavljenega opazovanega dogodka smrti ali ishemičnega dogodka (možganska kap, miokardni infarkt, tromboza stenta ali nujna revaskularizacija) je prišlo pri 170 (7,4 %) bolnikih v skupini z apiksabanom in pri 182 (7,9 %) bolnikih v skupini z AVK.

Ko so primerjali acetilsalicilno kislino in placebo, je do sestavljenega opazovanega dogodka smrti ali ponovne hospitalizacije prišlo pri 604 (26,2 %) bolnikih v skupini z acetilsalicilno kislino in pri 569 (24,7 %) bolnikih v skupini s placebom. Do sestavljenega opazovanega dogodka smrti ali ishemičnega dogodka (možganska kap, miokardni infarkt, tromboza stenta ali nujna revaskularizacija) je prišlo pri 163 (7,1 %) bolnikih v skupini z acetilsalicilno kislino in pri 189 (8,2 %) bolnikih v skupini s placebom.

#### 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 %) oziroma 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 10).

#### **Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti v študiji AMPLIFY**

	<b>apiksaban</b> <b>n = 2.609</b> <b>n (%)</b>	<b>enoksaparin/ varfarin</b> <b>n = 2.635</b> <b>n (%)</b>	<b>relativno 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 11).

### Preglednica 11: Rezultati spremljanja krvavitev v študiji AMPLIFY

	apiksaban n = 2.676 n (%)	enoksaparin/varfarin n = 2.689 n (%)	relativno tveganje (95 % IZ)
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 krvavitev 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 12).

### Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti v študiji AMPLIFY-EXT

	apiksaban	apiksaban	placebo	relativno tveganje (95 % IZ)
--	-----------	-----------	---------	------------------------------

	<b>2,5 mg (n = 840)</b>	<b>5,0 mg (n = 813)</b>	<b>(n = 829)</b>	<b>apiksaban 2,5 mg v primerjavi s placebom</b>	<b>apiksaban 5,0 mg v primerjavi s placebom</b>
	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 13) ni bilo statistično pomembne razlike.

### Preglednica 13: Rezultati spremljanja krvavitev v študiji AMPLIFY-EXT

	<b>apiksaban 2,5 mg (n = 840)</b>	<b>apiksaban 5,0 mg (n = 811)</b>	<b>placebo (n = 826)</b>	<b>relativno tveganje (95 % IZ)</b>	
				<b>apiksaban 2,5 mg v primerjavi s placebom</b>	<b>apiksaban 5,0 mg v primerjavi s placebom</b>
	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	1,65

				(0,93; 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 prejemal placebo.

#### Pediatrična populacija

Zdravilo ni odobreno za pediatrične indikacije (glejte poglavje 4.2).

#### *Preprečevanje VTE pri pediatričnih bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo ali limfoblastnim limfomom (ALL, LL)*

V študiji PREVAPIX-ALL je bilo skupno 512 bolnikov, starih od  $\geq 1$  do  $< 18$  let, z novo diagnosticirano ALL ali LL, ki so prejeli indukcijsko kemoterapijo, vključno z asparaginazo, preko stalnega pripomočka za centralni venski dostop, randomiziranih v razmerju 1 : 1 na odprto tromboprofilakso z apiksabanom ali standardno oskrbo (brez sistemske antikoagulacije). Apiksaban so dajali po stopenjskem režimu s stalnim odmerkom na osnovi telesne mase, s katerim so dosegli izpostavljenost, primerljivo z izpostavljenostjo, ki so jo opazili pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 2,5 mg dvakrat na dan (glejte preglednico 14). Apiksaban so dajali v obliki 2,5 mg tablete, 0,5 mg tablete ali peroralne raztopine s koncentracijo 0,4 mg/ml. Mediano trajanje izpostavljenosti v skupini, ki je prejela apiksaban, je bilo 25 dni.

#### **Preglednica 14: Odmerjanje apiksabana v študiji PREVAPIX-ALL**

<b>Razpon telesne mase</b>	<b>Shema odmerjanja</b>
6 do $< 10,5$ kg	0,5 mg dvakrat na dan
10,5 do $< 18$ kg	1 mg dvakrat na dan
18 do $< 25$ kg	1,5 mg dvakrat na dan
25 do $< 35$ kg	2 mg dvakrat na dan
$\geq 35$ kg	2,5 mg dvakrat na dan

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sestavljen iz potrjene simptomatske in asimptomatske globoke venske tromboze brez smrtnega izida, pljučne embolije, cerebralne venske sinusne tromboze in smrti, povezane z vensko trombembolijo. Pojavnost primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti v skupini, ki je prejela apiksaban, je bila 31 (12,1 %), v skupini s standardno oskrbo pa 45 (17,6 %). Zmanjšanje relativnega tveganja ni bilo pomembno.

Opazovane dogodke pri vrednotenju varnosti so presojali v skladu z merili združenja ISTH. Primarni opazovani dogodek pri vrednotenju varnosti, večja krvavitev, se je v obeh skupinah zdravljenja pojavil pri 0,8 % bolnikov. KPMK se je v skupini, ki je prejela apiksaban, pojavila pri 11 bolnikih (4,3 %), v skupini s standardno oskrbo pa pri 3 bolnikih (1,2 %). Najpogostejši dogodek KPMK, ki je vplival na razliko v zdravljenju, je bila blaga do zmerno močna epistaksa. Dogodki manjše krvavitve so se v skupini, ki je prejela apiksaban, pojavili pri 37 bolnikih (14,5 %), v skupini s standardno oskrbo pa pri 20 bolnikih (7,8 %).

#### *Preprečevanje trombembolije (TE) pri pediatričnih bolnikih s prirojeno ali pridobljeno srčno boleznijo*

SAXOPHONE je bila randomizirana (v razmerju 2 : 1), odprta, multicentrična primerjalna študija pri bolnikih, starih od 28 dni do  $< 18$  let, s prirojeno ali pridobljeno srčno boleznijo, ki potrebujejo antikoagulacijsko zdravljenje. Bolniki so prejeli bodisi apiksaban bodisi standardno oskrbo za

tromboprofilakso z antagonistom vitamina K ali nizkomolekularnim heparinom. Apiksaban so dajali po režimu s stalnim odmerkom na osnovi telesne mase, s katerim so dosegli izpostavljenost, primerljivo z izpostavljenostjo, ki so jo opazili pri odraslih bolnikih, ki so prejeli odmerek 5 mg dvakrat na dan (glejte preglednico 15). Apiksaban so dajali v obliki 5 mg tablete, 0,5 mg tablete ali peroralne raztopine s koncentracijo 0,4 mg/ml. Povprečno trajanje izpostavljenosti v skupini, ki je prejela apiksaban, je bilo 331 dni.

### Preglednica 15: Odmerjanje apiksabana v študiji SAXOPHONE

Razpon telesne mase	Shema odmerjanja
6 do < 9 kg	1 mg dvakrat na dan
9 do < 12 kg	1,5 mg dvakrat na dan
12 do < 18 kg	2 mg dvakrat na dan
18 do < 25 kg	3 mg dvakrat na dan
25 do < 35 kg	4 mg dvakrat na dan
≥ 35 kg	5 mg dvakrat na dan

Primarni opazovani dogodek pri vrednotenju varnosti, sestavljen dogodek potrjene večje krvavitve in KPMK po merilih ISTH, se je v skupini, ki je prejela apiksaban, pojavil pri 1 (0,8 %) od 126 bolnikov, v skupini s standardno oskrbo pa pri 3 (4,8 %) od 62 bolnikov. Pojavnost sekundarnih opazovanih dogodkov pri vrednotenju varnosti, potrjena večja krvavitev, KPMK in dogodki vseh krvavitev, je bila podobna v obeh skupinah zdravljenja. O sekundarnem opazovanem dogodku pri vrednotenju varnosti, o prekinitvi zdravljenja z zdravilom zaradi neželenega dogodka, neprenašanja ali krvavitve, so poročali pri 7 (5,6 %) preiskovancu v skupini, ki je prejela apiksaban, ter pri 1 (1,6 %) preiskovancu v skupini s standardno oskrbo. Trombembolični dogodek se ni pojavil pri bolniku v nobeni od skupin zdravljenja. V nobeni skupini zdravljenja ni bilo smrti.

Ta študija je bila prospektivno zasnovana za opisno učinkovitost in varnost zaradi pričakovane nizke pojavnosti dogodkov TE in krvavitev pri tej populaciji. Zaradi opažene nizke pojavnosti TE v tej študiji ni bilo mogoče določiti dokončne ocene tveganj in koristi.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij za zdravljenje venske tromboembolije z zdravilom z apiksabanom za eno ali več podskupin pediatrične populacije (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 ≥ 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. Menijo, da zmanjšanje izpostavljenosti ni klinično pomembno.

Po uporabi zdrobljene 5 mg tablete, suspendirane v 60 ml G5W in dane po nazogastrični sondi, je bila izpostavljenost podobna izpostavljenosti, ugotovljeni v drugih kliničnih študijah, ki so vključevale zdrave prostovoljce, ki so prejeli enkratni peroralni 5 mg odmerek 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 ( $V_{ss}$ ) znaša 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 bolniki

Pri starejših bolnikih (starejših od 65 let) so bile plazemske koncentracije večje kot pri mlajših bolnikih. Srednje 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 bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51-80 ml/min) so bile plazemske koncentracije apiksabana (AUC) za 16 %, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min) za 29 % in pri bolnikih 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-faktorja Xa.

Pri preiskovancih s končno ledvično odpovedjo se je vrednost AUC apiksabana povečala za 36 %, če so prejeli enkratni 5-miligramski odmerek 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-miligranskega 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 študiji, ki je primerjala farmakokinetiko in farmakodinamiko apiksabana po enkratnem 5 mg odmerku, pri bolnikih z okvaro jeter niso ugotovili sprememb v primerjavi z zdravimi osebami. V študijo je bilo vključenih 8 bolnikov z blago okvaro jeter (Child-Pugh A; 5 točk (n = 6) in 6 točk (n = 2)), 8 bolnikov z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B; 7 točk (n = 6) in 8 točk (n = 2)) in 16 zdravih kontrolnih oseb. Spremembe v aktivnosti anti-faktorjaXa in INR so bile pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter primerljive s spremembami pri zdravih osebah.

#### 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, 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

Pri osebah s telesno maso, večjo od 120 kg, je bila izpostavljenost za približno 30 % manjša, pri osebah s telesno maso, manjšo od 50 kg, pa za približno 30 % večja kot pri osebah s telesno maso od 65 do 85 kg.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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

### **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.

V podganjem mleku so ugotovili visoko razmerje med koncentracijo v mleku in koncentracijo v plazmi pri materah ( $C_{max}$  približno 8, AUC približno 30), kar je lahko posledica aktivnega transporta v mleko.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
natrijev lavrilsulfat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

hipromeloza  
hidroksipropilceluloza  
makrogol 6000  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Alu-PVC/PVdC pretisni omoti z 10, 12, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100, 168, 180 in 200 filmsko obloženimi tabletami.

Alu-PVC/PVdC perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki z 20 x 1, 60 x1, 100x1 in 168 x 1 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

#### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/21/02866/001-016

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

Datum prve odobritve: 7. 12. 2021

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22. 2. 2024