1. IME ZDRAVILA

Aboxoma 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 filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako 2.5 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer približno 6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

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 ≥ 75 let; hipertenzija; sladkorna bolezen; simptomatsko srčno popuščanje (razred ≥ 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).

Pediatrična populacija

Zdravljenje venske trombembolije (VTE) in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do manj kot 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preprečevanje VTE: načrtovana kirurška zamenjava kolka ali kolena (VTEp – VTE prevention) pri odraslih
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 odraslih 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 ≥ 80 let, telesna masa ≤ 60 kg ali serumska koncentracija kreatinina ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolov/l).

Zdravljenje je treba nadaljevati dolgo časa.

Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTEt – VTE therapy) pri odraslih
Priporočeni odmerek apiksabana za zdravljenje akutne GVT in zdravljenje PE je 10 mg peroralno 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 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).

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih
Zdravljenje z apiksabanom pri pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do manj kot 18 let, je treba uvesti po vsaj 5 dneh začetnega parenteralnega antikoagulacijskega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje z apiksabanom pri pediatričnih bolnikih temelji na odmerjanju na osnovi telesne mase. Priporočeni odmerek apiksabana pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≥ 35 kg je prikazan v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočilo za odmerjanje pri zdravljenju VTE in preprečevanju ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≥ 35 kg

	1.–7. dan		8. dan in pozneje	
Telesna masa (kg)	Shema odmerjanja	Največji dnevni odmerek	Shema odmerjanja	Največji dnevni odmerek
≥ 35	10 mg dvakrat na dan	20 mg	5 mg dvakrat na dan	10 mg

Za pediatrične bolnike s telesno maso < 35 kg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zrnca v kapsulah za odpiranje in obložena zrnca v vrečici, ki vsebujejo apiksaban.

Na podlagi smernic zdravljenja VTE pri pediatrični populaciji je treba trajanje celotnega zdravljenja prilagoditi posamezniku po skrbni oceni koristi zdravljenja in tveganja za krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Pozabljeni odmerek pri odraslih in pediatričnih bolnikih
Pozabljeni jutranji odmerek mora bolnik vzeti takoj, ko se spomni, in ga lahko vzame skupaj z večernim odmerkom. Pozabljeni večerni odmerek sme bolnik vzeti samo še isti večer in ne sme vzeti dveh odmerkov naslednje jutro. Bolnik mora naslednji dan nadaljevati z rednim jemanjem odmerka dvakrat na dan, kot je priporočeno.

Zamenjava zdravila
Prehod s parenteralnega zdravljenja z antikoagulanti na zdravljenje z zdravilom Aboxoma (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 Aboxoma
Kadar se pri bolnikih preide z zdravljenja z antagonistom vitamina K (AVK) na zdravilo Aboxoma, je treba z dajanjem varfarina oziroma drugega AVK prenehati in začeti z uporabo zdravila Aboxoma, ko je vrednost mednarodno umerjenega razmerja (INR – International Normalised Ratio) < 2.

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

Odrasli bolniki
Pri odraslih 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolov/l) ter s starostjo ≥ 80 let ali telesno maso ≤ 60 kg je treba zmanjšati odmerek (glejte zgornji podnaslov Zmanjšanje odmerka). V odsotnosti drugih meril za zmanjšanje odmerka (starost, telesna masa) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pri odraslih 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).

Pediatrična populacija
Na podlagi podatkov pri odraslih in omejenih podatkov pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.2) prilagajanje odmerka pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno. Uporaba apiksabana pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

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

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporaba zdravila Aboxoma 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)/aspartataminotransferaze (AST) > 2-kratna zgornja meja normale ali z vrednostmi skupnega bilirubina ≥ 1,5-kratne zgornje meje normale niso bili vključeni v klinične študije. Pri tej skupini bolnikov je treba zdravilo Aboxoma uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pred začetkom uporabe zdravila Aboxoma je treba preveriti delovanje jeter.

Apiksabana niso preučevali pri pediatričnih bolnikih z okvaro jeter.

Telesna masa
Preprečevanje in zdravljenje VTE – prilagajanje odmerka pri odraslih 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).

Uporaba apiksabana pri pediatričnih bolnikih temelji na režimu s stalnim odmerkom na osnovi telesne mase (glejte poglavje 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 odraslih 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 apiksabana pri pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do manj kot 18 let, nista bili dokazani za nobene druge indikacije, razen za zdravljenje venske trombembolije (VTE) in preprečevanje ponovne VTE. Podatkov pri novorojenčkih in za druge indikacije ni na voljo (glejte tudi poglavje 5.1). Zato uporaba apiksabana pri novorojenčkih in pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do manj kot 18 let, za druge indikacije, razen za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE, ni priporočljiva.

Varnost in učinkovitost apiksabana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacijo preprečevanja trombembolije nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki o preprečevanju trombembolije so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe pri odraslih in pediatričnih bolnikih

peroralna uporaba
Bolnik naj tableto pogoltne skupaj z vodo. Zdravilo Aboxoma se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez

nje.

Bolnikom, ki niso zmožni pogoltniti celih tablet, lahko tablete zdravila Aboxoma 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 pripravljeno nemudoma zaužiti (glejte poglavje 5.2). Druga možnost je, da tablete zdravila Aboxoma zdrobimo in suspendiramo v 60 ml vode ali G5W in jih bolniku nemudoma damo preko nazogastrične sonde (glejte poglavje 5.2).
Zdrobljene tablete zdravila Aboxoma 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 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 katerimkoli drugim antikoagulantom, kot so na primer nefrakcionirani heparin, nizkomolekularni heparini (enoksaparin, dalteparin itn.), derivati heparina (fondaparinuks itn.), peroralni antikoagulanti (varfarin, rivaroksaban, dabigatran eteksilat 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-FXa 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).

Za odrasle je na voljo posebna protiučinkovina (andeksanet alfa), ki odpravi farmakodinamični učinek apiksabana. Vendar pa njena varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za andeksanet alfa). Razmisliti je mogoče o transfuziji sveže zamrznjene plazme, dajanju koncentratov protrombinskega kompleksa (PCC – Prothrombin Complex Concentrate) ali rekombinantnega faktorja VIIa. Vendar kliničnih izkušenj z uporabo 4-faktorskih pripravkov PCC za odpravo krvavitve pri pediatričnih in odraslih bolnikih, ki so prejeli apiksaban, ni.

Interakcije z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo
Zaradi povečanega tveganja za krvavitve je sočasno zdravljenje s katerimkoli 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 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 odraslih 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 preskušancih, 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 prejemali acetilsalicilno kislino ali kombinacijo acetilsalicilne kisline in klopidogrela, 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).

V študiji CV185325 pri 12 pediatričnih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z apiksabanom in ASA v odmerku ≤ 165 mg enkrat na dan, niso poročali o klinično pomembnih krvavitvah.

Uporaba trombolitičnih učinkovin za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi
Izkušnje z uporabo trombolitičnih učinkovin za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi pri bolnikih, ki so prejemali 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.

Apiksabana niso preučevali pri pediatričnih bolnikih s protetičnimi srčnimi zaklopkami, zato uporaba apiksabana 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 kardiolipinu in protitelesa proti beta

2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulanti z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo 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 pooperativni 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 tromboprofilakse zdravijo ali se bodo zdravili z antikoagulanti, 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 nevroaksialne blokade potrebna izjemna previdnost.

Podatkov o časovnem okviru vstavitve ali odstranitve nevroaksialnega katetra pri pediatričnih bolnikih med zdravljenjem z apiksabanom ni na voljo. V takšnih primerih prekinite zdravljenje z apiksabanom in razmislite o kratkodelujočem parenteralnem antikoagulantu.

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 razmišljate 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

Odrasli bolniki
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 ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolov/l) ter s starostjo ≥ 80 let ali telesno maso ≤ 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).

Pediatrični bolniki
Pediatričnih bolnikov s hudo okvaro ledvic niso preučevali, zato ne smejo prejeti apiksabana (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
Pri odraslih lahko majhna telesna masa (< 60 kg) 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 njegova 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 apiksaban 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 ≥ 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.

Apiksabana niso preučevali pri pediatričnih bolnikih z okvaro 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.

Kliničnih podatkov pri pediatričnih bolnikih, ki prejemajo sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi zaviralci tako CYP3A4 kot P-gp, ni na voljo (glejte poglavje 4.5).

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.

Kliničnih podatkov pri pediatričnih bolnikih, ki prejemajo sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi induktorji tako CYP3A4 kot P-gp, ni na voljo (glejte poglavje 4.5).

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

Laktoza

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

Natrij
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, 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. 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 odmerek), 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 privzema serotonina (SSRI)/zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)
Zaradi povečanega tveganja za pojav krvavitev je sočasno zdravljenje s katerimkoli 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 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 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_{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 sulfinpirazon) 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).

V študiji CV185325 pri 12 pediatričnih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z apiksabanom in ASA v odmerku ≤ 165 mg enkrat na dan, niso poročali o klinično pomembnih krvavitvah.

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 (IC50 > 45 μM) in šibek zaviralni učinek na aktivnost CYP2C19 (IC50 > 20 μM) pri koncentracijah, ki so bile pomembno večje od največjih plazemskih koncentracij pri človeku. Apiksaban pri koncentracijah do 20 μM 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).

Pediatrična populacija
Študij medsebojnega delovanja pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Zgoraj navedene podatke o medsebojnem delovanju so pridobili pri odraslih; za pediatrično populacijo je treba upoštevati opozorila v poglavju 4.4.

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

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Varnost apiksabana pri odraslih so ocenili v 7 kliničnih študijah III. faze, ki so vključile več kot 21 000 bolnikov: več kot 5000 bolnikov v študijah VTEp, več kot 11 000 bolnikov v študijah NVAF in več kot 4000 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 3).

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).

Tabelarični pregled neželenih učinkov
Preglednica 3 prikazuje neželene učinke, razvrščene po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja, ob uporabi naslednjega dogovora: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) za preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTEp), nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAF) in zdravljenje VTE (VTEt) pri odraslih ter za VTEt in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do < 18 let.

Pogostnosti neželenih učinkov, navedenih v preglednici 3, pri pediatričnih bolnikih temeljijo na študiji CV185325, v kateri so pediatrični bolniki prejemali apiksaban za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE.

Preglednica 3: Tabelarični 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) pri odraslih bolnikih**	**Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do manj kot 18 let**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
trombocitopenija	občasni	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni imunskega sistema				
preobčutljivost, alergijski edem in anafilaksija	redki	občasni	občasni	pogosti‡
pruritus	občasni	občasni	občasni*	pogosti
angioedem	neznana	neznana	neznana	neznana

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) pri odraslih bolnikih**	**Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do manj kot 18 let**
	pogostnost	pogostnost	pogostnost	pogostnost
Bolezni živčevja				
krvavitve v možganih†	neznana pogostnost	občasni	redki	neznana pogostnost
Očesne bolezni				
očesne krvavitve (vključno s krvavitvami v očesni veznici)	redki	pogosti	občasni	neznana pogostnost
Žilne bolezni				
krvavitve, hematomi	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
hipotenzija (vključno s hipotenzijo med posegi)	občasni	pogosti	občasni	pogosti
intraabdominalne krvavitve	neznana pogostnost	občasni	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
epistaksa	občasni	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hemoptiza	redki	občasni	občasni	neznana pogostnost
krvavitve v dihalih	neznana pogostnost	redki	redki	neznana pogostnost
Bolezni prebavil				
navzea	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
krvavitve v prebavilih	občasni	pogosti	pogosti	neznana pogostnost
krvavitve iz hemoroidov	neznana pogostnost	občasni	občasni	neznana pogostnost
krvavitve v ustih	neznana pogostnost	občasni	pogosti	neznana pogostnost
hematohezija	občasni	občasni	občasni	pogosti
krvavitve v rektumu, krvavitve iz dlesni	redki	pogosti	pogosti	pogosti
retroperitonealne krvavitve	neznana pogostnost	redki	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
nenormalni izvidi testov delovanja jeter, povečanje vrednosti aspartataminotransferaze,	občasni	občasni	občasni	pogosti

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) pri odraslih bolnikih**	**Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do manj kot 18 let**
povečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečanje vrednosti bilirubina v krvi				
povečanje vrednosti gamaglutamiltransferaze	občasni	pogosti	pogosti	neznana pogostnost
povečanje vrednosti alaninaminotransferaze	občasni	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja				
kožni izpuščaj	neznana pogostnost	občasni	pogosti	pogosti
alopecija	redki	občasni	občasni	pogosti
multiformni eritem	neznana pogostnost	zelo redki	neznana pogostnost	neznana pogostnost
kožni vaskulitis	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
krvavitve v mišicah	redki	redki	občasni	neznana pogostnost
Bolezni sečil				
hematurija	občasni	pogosti	pogosti	pogosti
z antikoagulantnim zdravljenjem povezana nefropatija	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Motnje reprodukcije in dojk				
nenormalne vaginalne krvavitve, urogenitalne krvavitve	občasni	občasni	pogosti	zelo pogosti[§]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
krvavitve na mestu aplikacije	neznana pogostnost	občasni	občasni	neznana pogostnost
Preiskave				
pozitiven izid pri preverjanju prisotnosti prikrite krvi	neznana pogostnost	občasni	občasni	neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih				
kontuzije	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti
krvavitve po posegih (vključno s hematomi, krvavitvami iz rane, hematomi na mestu	občasni	občasni	občasni	pogosti

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) pri odraslih bolnikih	Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do manj kot 18 let
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				
travmatske krvavitve	neznana pogostnost	občasni	občasni	neznana pogostnost

* 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).
‡ Vključuje anafilaktično reakcijo, preobčutljivost na zdravilo in preobčutljivost.
§ Vključuje obilne menstrualne krvavitve, krvavitve med menstruacijami in vaginalne 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).

Pediatrična populacija

Varnost apiksabana so preučevali v 1 klinični študiji I. faze in 3 kliničnih študijah II./III. faze, v katere so vključili 970 bolnikov. Od teh jih je 568 prejelo en odmerek apiksabana ali več s povprečno celokupno izpostavljenostjo 1, 24, 331 oziroma 80 dni (glejte poglavje 5.1). Bolniki so prejemali telesni masi prilagojene odmerke apiksabana, ki je bila primerna za njihovo starost.

Na splošno je bil varnostni profil apiksabana pri pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do < 18 let, podoben kot pri odraslih in je bil na splošno konsistenten med različnimi pediatričnimi starostnimi skupinami.

Neželena učinka pri pediatričnih bolnikih, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila epistaksa in nenormalna vaginalna krvavitev (za profil neželenih učinkov in njihove pogostnosti glede na indikacijo glejte preglednico 3).

Pri pediatričnih bolnikih so v primerjavi z odraslimi, ki so se zdravili z apiksabanom, z večjo pogostnostjo poročali o epistaksi (zelo pogosti), nenormalnih vaginalnih krvavitvah (zelo pogosti), preobčutljivosti in anafilaksiji (pogosti), pruritusu (pogosti), hipotenziji (pogosti), hematoheziji (pogosti), povečanju vrednosti aspartat-aminotransferaze (pogosti), alopeciji (pogosti) in krvavitvah po posegih (pogosti), vendar so bile te pogostnosti v istih kategorijah kot pri pediatričnih bolnikih v skupini s standardno oskrbo; edina izjema so bile nenormalne vaginalne krvavitve, o katerih so v

skupini s standardno oskrbo poročali pogosto. Razen v enem primeru so pri vseh pediatričnih bolnikih, ki so sočasno prejemali kemoterapijo za osnovno maligno bolezen, poročali o povečanju vrednosti jetrnih transaminaz.

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 katerem koli 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 (glejte poglavje 4.4).

V nadzorovanih kliničnih študijah pri zdravih odraslih 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 odraslih 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.

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

V situacijah, v katerih je treba zaustaviti antikoagulacijo zaradi življenjsko ogrožajoče ali nenadzorovane krvavitve, je za odrasle na voljo protiučinkovina za zaviralce faktorja Xa (andeksanet alfa) (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba tudi o uporabi koncentratov protrombinskih kompleksov (PCCs – Prothrombin complex concentrates) ali rekombinantnega faktorja VIIa. Pri zdravih preskušancih so ugotovili izgubo farmakodinamičnih učinkov apiksabana, dokazano s spremembami vrednosti testov tvorbe trombina ob koncu infundiranja, pri čemer je bila izhodiščna vrednost dosežena v 4 urah po začetku 30-minutnega 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 uporabljeni odmerek prilagoditi glede na stopnjo zmanjšanja krvavitve.

Posebna protiučinkovina (andeksanet alfa), ki odpravi farmakodinamični učinek apiksabana, pri

pediatrični populaciji ni dokazana (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za andeksanet alfa). Razmisliti je mogoče tudi o transfuziji sveže zamrznjene plazme, dajanju PCC ali rekombinantnega faktorja VIIa.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni 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 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 odraslih so pri pričakovanih terapevtskih odmerkih 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 pri odraslih so na voljo le za Rotachrom® 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. Rezultati pediatričnih študij z apiksabanom kažejo, da je linearno razmerje med koncentracijo apiksabana in AXA konsistentno s predhodno dokumentiranim razmerjem pri odraslih. To podpira dokumentirani mehanizem delovanja apiksabana kot selektivnega zaviralca faktorja Xa.

Spodnja preglednica 4 prikazuje predvideno izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja in aktivnost anti-FXa za posamezne indikacije pri odraslih. 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 4: Predvidena izpostavljenost apiksabanu v stanju dinamičnega ravnovesja in

aktivnost anti-FXa

	apiksaban C_{max} (ng/ml)	**apiksaban C_{min} (ng/ml)**	**apiksaban največja aktivnost anti-FXa (i.e./ml)**	**apiksaban najmanjša aktivnost anti-FXa (i.e./ml)**
	mediana [5., 95. percentil]			
Preprečevanje VTE: načrtovana kirurška zamenjava kolka ali kolena				
2,5 mg dvakrat na dan	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije: NVAF				
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]
Zdravljenje GVT; zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTEt)				
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-FXa lahko koristna v izjemnih okoliščinah, ko poznavanje izpostavljenosti apiksabanu lahko pripomore k ustreznim kliničnim odločitvam, npr. v primeru prevelikega odmerjanja ali nujnega kirurškega posega.

Pediatrična populacija

V pediatričnih študijah z apiksabanom so uporabljali test STA® Liquid Anti-XA za apiksaban. Rezultati teh študij kažejo, da je linearno razmerje med koncentracijo apiksabana in aktivnostjo anti-faktorja Xa (AXA) konsistentno s predhodno dokumentiranim razmerjem pri odraslih. To podpira dokumentirani mehanizem delovanja apiksabana kot selektivnega zaviralca faktorja Xa.

V skupini s telesno maso od 9 do ≥ 35 kg v študiji CV185155 je bila geometrična sredina (%KV) AXAmin in AXAmax v razponu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, kar ustreza geometrični sredini (%KV) C_{minss} oz. C_{maxss} 30,3 (22) ng/ml oziroma 80,8 (16,8) ng/ml. Dosežene izpostavljenosti v teh razponih AXA z uporabo pediatričnega režima odmerjanja so bile primerljive z izpostavljenostmi, ki so jih opazili pri odraslih, ki so prejemali apiksaban v odmerku 2,5 mg dvakrat na dan.

V skupini s telesno maso od 6 do ≥ 35 kg v študiji CV185362 je bila geometrična sredina (%KV) AXAmin in AXAmax v razponu od 67,1 (30,2) ng/ml do 213 (41,7) ng/ml, kar ustreza geometrični sredini (%KV) C_{minss} oz. C_{maxss} 71,3 (61,3) ng/ml oziroma 230 (39,5) ng/ml. Dosežene izpostavljenosti v teh razponih AXA z uporabo pediatričnega režima odmerjanja so bile primerljive z izpostavljenostmi, ki so jih opazili pri odraslih, ki so prejemali apiksaban v odmerku 5 mg dvakrat na dan.

V skupini s telesno maso od 6 do ≥ 35 kg v študiji CV185325 je bila geometrična sredina (%KV) AXAmin in AXAmax v razponu od 47,1 (57,2) ng/ml do 146 (40,2) ng/ml, kar ustreza geometrični sredini (%KV) C_{minss} oz. C_{maxss} 50 (54,5) ng/ml oziroma 144 (36,9) ng/ml. Dosežene izpostavljenosti v teh razponih AXA z uporabo pediatričnega režima odmerjanja so bile primerljive z izpostavljenostmi, ki so jih opazili pri odraslih, ki so prejemali apiksaban v odmerku 5 mg dvakrat na dan.

Predvidena izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja in aktivnost anti-faktorja Xa v pediatričnih študijah kažeta, da so nihanja med najvišjimi in najnižjimi koncentracijami apiksabana in

vrednostmi AXA v stanju dinamičnega ravnovesja v celotni populaciji približno 3-kratna (najnіž., najviš.: 2,65–3,22).

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 (4236 bolnikov) in uporabo enoksaparina v odmerku 40 mg enkrat na dan (4228 bolnikov), je bilo vključenih skupno 8464 bolnikov. Med vsemi vključenimi bolniki je bilo 1262 bolnikov (618 v skupini z apiksabanom), ki so bili stari 75 let ali starejši, 1004 bolniki (499 v skupini z apiksabanom), ki so imeli majhno telesno maso (≤ 60 kg), 1495 bolnikov (743 v skupini z apiksabanom), ki so imeli indeks telesne mase ≥ 33 kg/m2 in 415 bolnikov (203 v skupini z apiksabanom), ki so imeli zmerno okvaro ledvic.

V študijo ADVANCE-3 je bilo vključenih 5407 bolnikov, pri katerih je bila opravljena načrtovana kirurška zamenjava kolka, v študijo ADVANCE-2 pa 3057 bolnikov pri katerih je bila opravljena načrtovana kirurška zamenjava kolena. Bolniki so prejemali 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 prejemali 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 (sestavljen iz vseh venskih trombemboličnih dogodkov (VTE)/vseh vzrokov smrti) in glavnem VTE opazovanem dogodku (sestavljen iz proksimalne globoke venske tromboze (GVT), pljučne embolije (PE) brez smrtnega izida in z VTE povezanih smrtnih primerov) (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz ključnih študij III. faze

Študija	**ADVANCE-3 (kolk)**			**ADVANCE-2 (koleno)**		
Študijsko zdravilo	apiksaban	enoksaparin	vred-nost p	apiksaban	enoksaparin	vred-nost p
Odmerek	2,5 mg p.o. dvakrat na dan	40 mg s.c. enkrat na dan		2,5 mg p.o. dvakrat na dan	40 mg s.c. enkrat na dan	
Trajanje zdravljenja	35 ± 3 dni	35 ± 3 dni		12 ± 2 dni	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 95 % interval zaupanja	0,36 (0,22; 0,54)		0,0001	0,62 (0,51; 0,74)		0,0001
Glavni VTE						
Število dogodkov/oseb	10/2.199	25/2.195	0,0107	13/1.195	26/1.199	0,0373

Delež dogodkov	0,45 %	1,14 %		1,09 %	2,17 %	
Relativno tveganje 95 % interval zaupanja	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (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 6). Vsi kriteriji o krvavitvah vključujejo krvavitve iz kirurške rane.

Preglednica 6: 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
Obdobje zdravljenja[1]				
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 %)
Obdobje zdravljenja po operaciji[2]				
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.
[1] Vključuje dogodke po prvem odmerku enoksaparina (pred operacijo).
[2] Vključuje dogodke po prvem odmerku apiksabana (po operaciji).

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

V študiji pri bolnikih s kirurško zamenjavo kolena so med obdobjem zdravljenja v skupini, ki je prejemala apiksaban, poročali o 4 primerih pljučne embolije. V skupini, ki je prejemala 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 odraslih 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 prejemala 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 ≥ 75 let
- hipertenzija
- sladkorna bolezen (diabetes mellitus)
- simptomatsko srčno popuščanje (razred ≥ II po NYHA)

Študija ARISTOTLE
V študiji ARISTOTLE je bilo skupno 18.201 odraslih 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 7) v primerjavi z varfarinom.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji ARISTOTLE

	apiksaban n = 9.120 n (% na leto)	**varfarin n = 9.081 n (% na leto)**	**razmerje ogroženosti (95 % IZ)**	**vrednost p**
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 8). Z izboljšanjem spremljanja INR so se opažene prednosti apiksabana v primerjavi z varfarinom glede vseh vzrokov smrti zmanjšale.

Preglednica 8: Sekundarni opazovani dogodki pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji ARISTOTLE

	apiksaban n = 9.088 n (% na leto)	**varfarin n = 9.052 n (% na leto)**	**razmerje ogroženosti (95 % IZ)**	**vrednost p**
Izidi krvavitev				
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	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Drugi opazovani dogodki				
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 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 glede 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 odraslih bolnikov, za katere so bili raziskovalci mnenja, da pri njih zdravljenje z antagonisti 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 prejemali 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 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 AVK 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 9) v primerjavi z acetilsalicilno kislino.

Preglednica 9: Ključni rezultati učinkovitosti pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo v študiji AVERROES

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

		n (% na leto)		
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†	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.
† Sekundarni opazovani dogodek.

Kar se tiče pojavnosti večjih krvavitev, ni bilo nobene statistično pomembne razlike med apiksabanom in acetilsalicilno kislino (glejte preglednico 10).

Preglednica 10: 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†	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 krvavitev, definirana po merilih ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).
† 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 odraslih 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 prejemalo 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 CHA2DS2-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 krvavitev 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 ogroženosti [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 1500 odraslih 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 odmerek, 11 bolnikov pa je prejelo 5 mg odmerek).

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 za odrasle (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 preskušanji 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 5395 odraslih bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejemala 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 prejemala 1 mg/kg enoksaparina subkutano dvakrat na dan vsaj 5 dni (dokler ni bil INR ≥ 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 11).

Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti v študiji AMPLIFY

	apiksaban n = 2.609 n (%)	**enoksaparin/varfarin n = 2.635 n (%)**	**relativno tveganje (95 % IZ)**
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 12).

Preglednica 12: Rezultati spremljanja krvavitev v študiji AMPLIFY

	apiksaban n = 2.676 n (%)	**enoksaparin/varfarin n = 2.689 n (%)**	**relativno tveganje (95 % IZ)**
Večje	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Večje + KPMK	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Manjše	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 2482 odraslih 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 13).

Preglednica 13: 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)[¥]	0,19 (0,11; 0,33)[¥]
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 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 brez smrtnega	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51	0,27

izida†				(0,22; 1,21)	(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)

¥ 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).
† 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 14) ni bilo statistično pomembne razlike.

Preglednica 14: Rezultati spremljanja krvavitev v študiji AMPLIFY-EXT

	apiksaban	**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 (%)			
Večje	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Večje + KPMK	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Manjše	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 prejemal placebo.

Pediatrična populacija

Zdravljenje venske trombembolije (VTE) in preprečevanje ponovne VTE pri pediatričnih bolnikih, starih od 28 dni do < 18 let
Študija CV185325 je bila randomizirana, z učinkovino nadzorovana, odprta, multicentrična študija z apiksabanom za zdravljenje VTE pri pediatričnih bolnikih. Ta opisna študija učinkovitosti in varnosti je vključevala 217 pediatričnih bolnikov, ki so potrebovali antikoagulacijsko zdravljenje za VTE in preprečevanje ponovne VTE; 137 bolnikov v starostni skupini 1 (od 12 do < 18 let), 44 bolnikov v starostni skupini 2 (od 2 do < 12 let), 32 bolnikov v starostni skupini 3 (od 28 dni do < 2 leti) in 4 bolnike v starostni skupini 4 (od rojstva do < 28 dni). Indeksno VTE so ugotovili s slikanjem in neodvisno potrdili. Pred randomizacijo so bolnike zdravili s standardnim antikoagulacijskim zdravilom največ 14 dni (povprečno (SD) trajanje zdravljenja s standardnim antikoagulacijskim zdravilom pred začetkom dajanja študijskega zdravila je bilo 4,8 (2,5) dneva, 92,3 % bolnikov pa je zdravilo začelo prejemati v ≤ 7 dneh). Bolnike so randomizirali v razmerju 2 : 1 na formulacijo apiksabana, ki je bila primerna za njihovo starost (telesni masi prilagojeni odmerki, enakovredni polnilnemu odmerku 10 mg dvakrat na dan v trajanju 7 dni, ki jim sledi 5 mg dvakrat na dan, pri odraslih) ali standardno oskrbo. Pri bolnikih, starih od 2 do < 18 let, je standardna oskrba obsegala nizkomolekularne heparine (LMWH – Low Molecular Weight Heparin), nefrakcionirane heparine

(UFH – Unfractionated Heparin) ali antagoniste vitamina K (AVK). Pri bolnikih, starih od 28 dni do < 2 leti, je bila standardna oskrba omejena na heparine (UFH ali LMWH). Glavna faza zdravljenja je pri bolnikih, starih < 2 leti, trajala od 42 do 84 dni, pri bolnikih, starih > 2 leti, pa 84 dni. Bolniki, stari od 28 dni do < 18 let, ki so jih randomizirali na prejemanje apiksabana, so imeli možnost, da nadaljujejo zdravljenje z apiksabanom še dodatnih 6 do 12 tednov v podaljšani fazi.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sestavljen iz vseh slikovno ugotovljenih in potrjenih simptomatskih in asimptomatskih ponovitev VTE in z VTE povezanih smrti. Pri nobenem bolniku v nobeni zdravljeni skupini ni prišlo do smrti, povezane z VTE. Skupno so 4 (2,8 %) bolniki iz skupine z apiksabanom in 2 (2,8 %) bolnika iz skupine s standardno oskrbo imeli vsaj 1 potrjen simptomatski ali asimptomatski dogodek ponovne VTE.

Mediano trajanje izpostavljenosti pri 143 zdravljenih bolnikih v skupini z apiksabanom je bilo 84,0 dni. Izpostavljenost je pri 67 (46,9 %) bolnikih presegla 84 dni. Primarni opazovani dogodek varnosti, sestavljen iz večjih krvavitev in klinično pomembnih manjših krvavitev (KPMK), so opazili pri 2 (1,4 %) bolnikih, ki so prejemali apiksaban, in pri 1 (1,4 %) bolniku, ki je prejemal standardno oskrbo, z RR 0,99 (95 % IZ 0,1; 10,8). V vseh primerih se je to nanašalo na KPMK. O manjši krvavitvi so poročali pri 51 (35,7 %) bolnikih iz skupine z apiksabanom in 21 (29,6 %) bolnikih iz skupine s standardno oskrbo, z RR 1,19 (95 % IZ 0,8; 1,8).

Večja krvavitev je bila opredeljena kot krvavitev, ki izpolnjuje eno ali več od naslednjih meril: (i) smrtna krvavitev; (ii) klinično manifestne krvavitve, povezane z zmanjšanjem Hgb za vsaj 20 g/l (2 g/dl) v 24-urnem obdobju; (iii) krvavitev, ki je retroperitonealna, pljučna, intrakranialna ali kako drugače vključuje osrednje živčevje; in (iv) krvavitev, ki zahteva kirurški poseg v operacijski dvorani (vključno z interventno radiologijo).

KPMK krvavitev je bila opredeljena kot krvavitev, ki izpolnjuje eno ali oboje od naslednjega: (i) manifestna krvavitev, za katero se daje krvni pripravek, in ki je ni mogoče neposredno pripisati osnovnemu zdravstvenemu stanju in (ii) krvavitev, ki zahteva medicinsko ali kirurško intervencijo za obnovo hemostaze, razen v operacijski dvorani.

Manjša krvavitev je bila opredeljena kot vsi manifestni ali makroskopski dokazi krvavitve, ki ne izpolnjujejo zgornjih meril niti za večje krvavitve niti za klinično pomembno krvavitev, ki ni večja. Menstrualna krvavitev je bila uvrščena med manjše krvavitvene dogodke in ne med klinično pomembne krvavitve, ki niso večje.

Pri 53 bolnikih, ki so se vključili v podaljšano fazo in so se zdravili z apiksabanom, niso poročali o nobenem dogodku simptomatske in asimptomatske ponovne VTE ali z VTE povezane umrljivosti. Pri nobenem bolniku v podaljšani fazi ni prišlo do potrjene večje krvavitve ali KPMK. Pri osmih (8/53; 15,1 %) bolnikih v podaljšani fazi je prišlo do manjših krvavitev.

V skupini z apiksabanom je prišlo do 3 smrti, v skupini s standardno oskrbo pa do 1 smrti, vendar po oceni raziskovalca nobena od teh smrti ni bila povezana z zdravljenjem. Po presoji neodvisnega odbora za presojo dogodkov nobena od teh smrti ni bila posledica VTE ali krvavitve.

Zbirka podatkov o varnosti apiksabana pri pediatričnih bolnikih temelji na študiji CV185325 za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE, dopolnjeni s študijo PREVAPIX-ALL in študijo SAXOPHONE pri primarni profilaksi VTE, ter študiji CV185118 z enkratnim odmerkom. Vključuje 970 pediatričnih bolnikov, od katerih jih je 568 prejemalo apiksaban.

Zdravilo ni odobreno za pediatrično indikacijo primarne profilakse VTE.

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 ≥ 1 do < 18 let, z novo diagnosticirano ALL ali LL, ki so prejemali 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 prejemali 2,5 mg dvakrat na dan (glejte preglednico 15). 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 prejemala apiksaban, je bilo 25 dni.

Preglednica 15: Odmerjanje apiksabana v študiji PREVAPIX-ALL

Razpon telesne mase	Shema odmerjanja
od 6 do < 10,5 kg	0,5 mg dvakrat na dan
od 10,5 do < 18 kg	1 mg dvakrat na dan
od 18 do < 25 kg	1,5 mg dvakrat na dan
od 25 do < 35 kg	2 mg dvakrat na dan
≥ 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 prejemala 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 prejemala 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 prejemala 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 prejemali 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 prejemali odmerek 5 mg dvakrat na dan (glejte preglednico 16). 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 prejemala apiksaban, je bilo 331 dni.

Preglednica 16: Odmerjanje apiksabana v študiji SAXOPHONE

Razpon telesne mase	Shema odmerjanja
od 6 do < 9 kg	1 mg dvakrat na dan
od 9 do < 12 kg	1,5 mg dvakrat na dan

od 12 do < 18 kg	2 mg dvakrat na dan
od 18 do < 25 kg	3 mg dvakrat na dan
od 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 prejemala 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 %) preskušancih v skupini, ki je prejemala apiksaban, ter pri 1 (1,6 %) preskušancu 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 trombembolije z referenčnim zdravilom, ki vsebuje apiksaban, za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Pri odraslih je pri odmerkih do 10 mg 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 prejemali 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.

Pediatrična populacija

Apiksaban se hitro absorbira, pri čemer je največja koncentracija (C_{max}) dosežena približno 2 uri po dajanju enkratnega odmerka.

Porazdelitev
Pri odraslih je vezava na plazemske beljakovine približno 87 %. Volumen porazdelitve (Vss) znaša približno 21 litrov.

Biotransformacija in izločanje
Apiksaban se izloča po več poteh. Pri odraslih se približno 25 % uporabljenega odmerka izloči v obliki presnovkov, večina z blatom. Pri odraslih je 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.

Pri odraslih skupni očistek apiksabana znaša približno 3,3 l/h, razpolovni čas pa približno 12 ur.

Pri pediatričnih bolnikih skupni navidezni očistek apiksabana znaša približno 3,0 l/h.

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).

Podatkov o vezavi apiksabana na beljakovine v plazmi, specifičnih za pediatrično populacijo, ni na voljo.

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-FXa.

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-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.

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 2 leti, je huda okvara ledvic opredeljena kot ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR – estimated Glomerular Fitration Rate) manj kot 30 ml/min/1,73 m^2 telesne površine (BSA – Body Surface Area). V študiji CV185325, pri bolnikih, mlajših od 2 leti, so mejne vrednosti, ki opredeljujejo hudo okvaro ledvic glede na spol in postnatalno starost, povzete v preglednici 17 spodaj; vsaka vrednost ustreza eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 BSA pri bolnikih, starih ≥ 2 leti.

Preglednica 17: Mejne vrednosti za primernost eGFR za študijo CV185325

Postnatalna starost (spol)	**Referenčni razpon GFR (ml/min/1,73 m^2)**	**Mejna vrednost za primernost eGFR***
1 teden (moški in ženske)	41 ± 15	≥ 8
2–8 tednov (moški in ženske)	66 ± 25	≥ 12
od > 8 tednov do < 2 leti (moški in ženske)	96 ± 22	≥ 22
2–12 let (moški in ženske)	133 ± 27	≥ 30
13–17 let (moški)	140 ± 30	≥ 30
13–17 let (ženske)	126 ± 22	≥ 30

*Mejna vrednost primernosti za sodelovanje v študiji CV185325, kjer so ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (eGFR) izračunali s posodobljeno obposteljno Schwartzovo enačbo (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Ta mejna vrednost v skladu s protokolom je ustrezala vrednosti eGFR, pod katero se je štelo, da ima zadevni bolnik "nezadostno ledvično funkcijo", zaradi katere so sodelovanje v študiji CV185325 onemogočili. Posamezna mejna vrednost je bila opredeljena kot eGFR < 30 % 1-standardnega odklona (SD – Standard Deviation) pod referenčnim razponom GFR za starost in spol. Mejna vrednost za bolnike, stare < 2 leti, ustreza eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2, kar je običajna opredelitev hude okvare ledvic pri bolnikih, starih > 2 leti.

Pediatrični bolniki s hitrostmi glomerulne filtracije ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 niso sodelovali v študiji CV185325, vendar so bili tisti z blago do zmerno stopnjo okvare ledvic (eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m^2 BSA) primerni. Na podlagi podatkov pri odraslih in omejenih podatkov pri vseh pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z apiksabanom, prilagajanje odmerka pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno. Uporaba apiksabana pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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-FXa in INR so bile pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter primerljive s spremembami pri zdravih osebah.

Apiksabana niso preučevali pri pediatričnih bolnikih z okvaro jeter.

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

Razlik v farmakokinetičnih lastnostih med spoloma pri pediatričnih bolnikih niso preučevali.

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.

Razlik v farmakokinetičnih lastnostih, povezanih z etničnim poreklom in raso, pri pediatričnih bolnikih niso preučevali.

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.

Dajanje apiksabana pediatričnim bolnikom temelji na režimu s stalnim odmerkom na osnovi telesne mase.

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

Podobno rezultati iz ocene PK/PD apiksabana pri pediatričnih bolnikih kažejo na linearno razmerje med koncentracijo apiksabana in AXA. To je v skladu s predhodno dokumentiranim razmerjem pri odraslih.

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_{max} približno 8, AUC približno 30), kar je lahko posledica aktivnega transporta v mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat
hidroksietilceluloza
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:
hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)

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

Pretisni omot (PVC/PVDC/PVC prozorna folija//Al folija): 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 168 in 200 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Vsakemu pakiranju je priložena kartica za bolnika.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/22/02896/001–009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 3. 2022
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 8. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 3. 2026