SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban HCS 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 91 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Smećkasto-žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom 5 na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete: duljina x širina približno 10,5 x 5,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasle osobe

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

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

Pedijatrijska populacija

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF)
Preporučena doza apiksabana je 5 mg peroralno dvaput na dan.

Smanjenje doze

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

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

Liječenje mora biti dugotrajno.

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

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

Tablica 1: Preporuka za doziranje (VTEt)

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

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

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

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

Tablica 2: Preporuke o doziranju za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 35 kg

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

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

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

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

Propuštena doza u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika
Potrebno je uzeti propuštenu jutarnju dozu odmah čim se primijeti da je propuštena ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri, bolesnik ne smije uzeti dvije doze sljedeće jutro. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti s unosom uobičajene doze dvaput na dan, kako je preporučeno.

Prelazak na druge lijekove
Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na Apiksaban HCS (i obrnuto) može se izvršiti kod primjene sljedeće doze po rasporedu (vidjeti dio 4.5). Ti se lijekovi ne smiju primijeniti istodobno.

Prelazak terapije antagonistima vitamina K na Apiksaban HCS
Kad bolesnik prelazi s terapije antagonistom vitamina K na Apiksaban HCS, liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K treba prekinuti i započeti primjenu lijeka Apiksaban HCS kad međunarodni normalizirani omjer (INR) bude < 2.

Prelazak s lijeka Apiksaban HCS na terapiju antagonistom vitamina K
Tijekom prelaska s lijeka Apiksaban HCS na antagonist vitamina K, treba nastaviti primjenjivati Apiksaban HCS još barem 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene lijeka Apiksaban HCS i antagonista vitamina K treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka Apiksaban HCS. Istodobnu primjenu lijeka Apiksaban HCS i antagonista vitamina K treba nastaviti dok INR ne bude ≥ 2.

Starije osobe
VTEt – nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

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

- u liječenju DVT, u liječenju PE i u prevenciji ponavljajućih DVT i PE (VTEt), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

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

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

- u liječenju DVT, u liječenju PE i u prevenciji ponavljajućih DVT i PE (VTEt) apiksaban treba primjenjivati uz oprez;

- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF), bolesnici trebaju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan.

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

Pedijatrijska populacija

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

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

Oštećenje jetrene funkcije
Apiksaban HCS je kontraindiciran u odraslih bolesnika s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

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

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

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

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Tjelesna težina
VTEt - nije potrebno prilagođavati dozu u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

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

Spol
Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

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

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

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

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

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

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

U svih bolesnika koji će biti podvrgnuti kardioverziji, prije kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je bolesnik uzeo apiksaban kako je propisano. Pri donošenju odluka o početku i trajanju liječenja treba uzeti u obzir preporuke važećih smjernica za antikoagulacijsko liječenje bolesnika koji se podvrgavaju kardioverziji.

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

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

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

Način primjene u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika

Za peroralnu primjenu.
Apiksaban HCS treba progutati s vodom, s hranom ili bez nje.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje.
- Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 5.2).
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje. To može uključivati sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnost malignih novotvorina kod kojih postoji velik rizik od krvarenja, nedavne ozljede mozga ili kralježnice, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih žila.

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

- Istodobno liječenje bilo kojim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom, heparinima niske molekulske težine (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, dabigatraneteksilat itd.), osim u posebnom slučaju promjene antikoagulantne terapije (vidjeti dio 4.2), kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja
Kao i kod primjene drugih antikoagulansa, bolesnike koji uzimaju apiksaban treba pomno motriti kako bi se uočili znakovi krvarenja. Ovaj lijek se preporučuje primjenjivati uz oprez kod bolesti kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja. Primjena apiksabana mora se prekinuti ako nastupi ozbiljno krvarenje (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

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

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

Interakcije s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu
Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

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

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

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

U bolesnika s fibrilacijom atrija i stanjima koja iziskuju monoterapiju ili dvojnu terapiju antitrombocitnim lijekovima potrebno je provesti pažljivu procjenu potencijalnih koristi i potencijalnih rizika prije kombiniranja takve terapije s apiksabanom.

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

Kliničko ispitivanje obuhvatilo je bolesnike s atrijskom fibrilacijom koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji te s predviđenim

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

razdobljem liječenja inhibitorom receptora P2Y12, s ili bez ASK-a, i peroralnim antikoagulansom (apiksabanom ili antagonistom vitamina K) tijekom 6 mjeseci. Istodobna primjena ASK-a povećala je rizik od velikog krvarenja prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u ispitanika liječenih apiksabanom s 16,4% na godinu na 33,1% na godinu (vidjeti dio 5.1).

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

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

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

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

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

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom
Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući apiksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitijela i anti-beta2-glikoprotein-I antitijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

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

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

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

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

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

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

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

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

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

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

Hemodinamski nestabilni bolesnici s PE ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija
Apiksaban se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija, jer sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

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

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Odrasli bolesnici
Ograničeni klinički podaci ukazuju na to da su koncentracije apiksabana u plazmi povišene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za liječenje DVT, liječenje PE i prevenciju ponavljajućih DVT i PE (VTEt) apiksaban treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) i bolesnici u kojih je kreatinin u serumu ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromola/l) povezan s dobi ≥ 80 godina ili tjelesnom težinom

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

≤ 60 kg, trebaju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

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

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

Stariji bolesnici
Rizik od krvarenja može se povećati s porastom životne dobi (vidjeti dio 5.2).
Također, u starijih bolesnika se istodobna primjena apiksabana i ASK-a mora provoditi oprezno zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja.

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

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije
Apiksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

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

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

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

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Interakcija s inhibitorima izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i P-glikoproteina (P-gp)
Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir). Ti lijekovi mogu dvostruko povećati izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.5) ili čak i više ako postoje dodatni čimbenici koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje bubrežne funkcije).
Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

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

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

- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija i u prevenciji ponavljajućih DVT i PE apiksaban treba primjenjivati uz oprez;

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

- u liječenju DVT i liječenju PE apiksaban se ne smije primjenjivati jer se može ugroziti djelotvornost.

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

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

Informacija o pomoćnim tvarima

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

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

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

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

gp-a, jer se može ugroziti djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI-jevi/SNRI-jevi i NSAIL-ovi
Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano osim u posebnom slučaju promjene antikoagulantne terapije kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrija (vidjeti dio 4.3).

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

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

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

Primjena naproksena (500 mg), inhibitora P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost C_{max} 1,6 puta. Opažene su odgovarajuće promjene rezultata testova zgrušavanja za apiksaban. Nakon istodobne primjene apiksabana i naproksena nisu primijećene promjene u učinku naproksena na agregaciju trombocita izazvanu arahidonskom kiselinom niti klinički značajno produljenje vremena krvarenja.

Usprkos tim nalazima, neki pojedinci mogu imati izraženiji farmakodinamički odgovor kod istodobne primjene antitrombocitnih lijekova i apiksabana. Potreban je oprez kod istodobne primjene apiksabana s SSRI-jevi/SNRI-jevi, NSAIL-ovi, ASK-om i/ili inhibitorima receptora P2Y12 jer oni obično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

Učinak apiksabana na druge lijekove
Ispitivanja apiksabana *in vitro* pokazala su da on nema inhibicijski učinak na aktivnost CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4 (IC50 > 45 μm) te da je slab inhibitor aktivnosti CYP2C19 (IC50 > 20 μm) pri koncentracijama koje su značajno više od vršne koncentracije lijeka u plazmi zabilježene u bolesnika. Pri koncentracijama do 20 μm apiksaban nije inducirao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da bi apiksaban mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju. Apiksaban nije značajan

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

inhibitor P-gp-a.

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija nisu provedena u pedijatrijskih bolesnika.
Gore spomenuti podaci o interakcijama dobiveni su u odraslih osoba te je upozorenja u dijelu 4.4 potrebno uzeti u obzir za pedijatrijsku populaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema podataka o primjeni apiksabana u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravno ni neizravno štetno djelovanje u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu apiksabana tijekom trudnoće.

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

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

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
U odraslih osoba sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 4 klinička ispitivanja faze 3 koja su uključivala više od 15 000 bolesnika: više od 11 000 bolesnika u ispitivanjima NVAF, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 1,7 godina i u više od 4000 bolesnika u ispitivanjima liječenja VTE

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

(VTEt), u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 221 dan (vidjeti dio 5.1).

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

U ispitivanjima NVAF, ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem pri primjeni apiksabana iznosila je 24,3% u ispitivanju apiksabana u odnosu na varfarin te 9,6% u ispitivanju apiksabana u odnosu na acetilsalicilatnu kiselinu. U ispitivanju apiksabana u odnosu na varfarin incidencija velikog gastrointestinalnog krvarenja prema ISTH (uključujući krvarenje u gornjem i donjem dijelu GI trakta i rektalno krvarenje) pri primjeni apiksabana iznosila je 0,76% na godinu. Incidencija velikog intraokularnog krvarenja prema ISTH kod primjene apiksabana iznosila je 0,18% na godinu.

U ispitivanjima VTEt, ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem pri primjeni apiksabana iznosila je 15,6% u ispitivanju apiksabana u odnosu na enoksaparin/varfarin te 13,3% u ispitivanju apiksabana u odnosu na placebo (vidjeti dio 5.1).

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

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

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskog sustava	**Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)**	**Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt) u odraslih bolesnika**	**Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina**
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	često	često	često
Trombocitopenija	manje često	često	često
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija	manje često	manje često	često‡
Pruritus	manje često	manje često*	često
Angioedem	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava			
Krvarenje u mozgu†	manje često	rijetko	nepoznato
Poremećaji oka			
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)	često	manje često	nepoznato
Krvožilni poremećaji			
Krvarenje, hematom	često	često	često

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskog sustava	**Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)**	**Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt) u odraslih bolesnika**	**Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina**
Hipotenzija (uključujući hipotenziju tijekom zahvata)	često	manje često	često
Intraabdominalno krvarenje	manje često	nepoznato	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Epistaksa	često	često	vrlo često
Hemoptiza	manje često	manje često	nepoznato
Krvarenje u dišnom sustavu	rijetko	rijetko	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava			
Mučnina	često	često	često
Krvarenje u probavnom sustavu	često	često	nepoznato
Hemoroidalno krvarenje	manje često	manje često	nepoznato
Krvarenje u ustima	manje često	često	nepoznato
Hematohezija	manje često	manje često	često
Rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive	često	često	često
Retroperitonealno krvarenje	rijetko	nepoznato	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči			
Odstupanja od normalnih vrijednosti testova jetrene funkcije, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje bilirubina u krvi	manje često	manje često	često
Povišenje gama-glutamiltransferaze	često	često	nepoznato
Povišenje alanin aminotransferaze	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Kožni osip	manje često	često	često
Alopecija	manje često	manje često	često
Multiformni eritem	vrlo rijetko	nepoznato	nepoznato
Kožni vaskulitis	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Krvarenje u mišić	rijetko	manje često	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Hematurija	često	često	često
Nefropatija povezana s primjenom	nepoznato	nepoznato	nepoznato

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskog sustava	Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)	Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
antikoagulansa			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
Abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	manje često	često	vrlo često§
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Krvarenje na mjestu primjene	manje često	manje često	nepoznato
Pretrage			
Pozitivno okultno krvarenje	manje često	manje često	nepoznato
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			
Kontuzija	često	često	često
Krvarenje nakon kirurškog zahvata (uključujući hematom nakon kirurškog zahvata, krvarenje iz rane, hematom na mjestu punkcije žile i krvarenje na mjestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje na mjestu reza (uključujući hematom na mjestu reza), krvarenje tijekom kirurškog zahvata	manje često	manje često	često
Traumatsko krvarenje	manje često	manje često	nepoznato

* Nije bilo pojava generaliziranog pruritusa u CV185057 (dugoročna prevencija VTE-a)
† Pojam „krvarenje u mozgu“ obuhvaća sva intrakranijalna ili intraspinalna krvarenja (tj. hemoragijski moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelumu, intraventrikularna ili subduralna krvarenja).
‡ Uključuje anafilaktičnu reakciju, preosjetljivost na lijek i preosjetljivost.
§ Uključuje veliko menstrualno krvarenje, intermenstrualno krvarenje i vaginalno krvarenje.

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

Pedijatrijska populacija

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

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

Ukupno gledano, sigurnosni profil apiksabana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina bio je sličan onom u odraslih osoba i u pravilu je bio konzistentan u različitim pedijatrijskim dobnim skupinama.
Najčešće prijavljivane nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile su epistaksa i abnormalno vaginalno krvarenje (vidjeti Tablicu 3 za profil nuspojava i učestalosti prema indikaciji).

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

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

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

Lijek za reverziju učinka inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) dostupan je za odrasle osobe za situacije kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolirano ili može ugroziti život (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkog učinka apiksabana, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja u osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa u bolesnika koji primaju apiksaban. Može se razmotriti višekratno

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

doziranje i titriranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

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

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

Tablica 4 u nastavku pokazuje predviđenu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju u odraslih osoba. U bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,7 puta. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za liječenje DTV i PE ili za prevenciju ponavljajućih DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 2,2 puta.

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

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

Predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za pedijatrijska

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija
U kliničkom je programu randomizirano ukupno 23 799 odraslih bolesnika (ARISTOTLE: apiksaban u usporedbi s varfarinom, AVERROES: apiksaban u usporedbi s ASK), uključujući 11 927 bolesnika randomiziranih da primaju apiksaban. Program je osmišljen da bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u prevenciji moždanoga udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji imaju još jedan dodatni čimbenik rizika, kao što je:
- pretrpljen moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA)
- dob ≥ 75 godina
- hipertenzija
- šećerna bolest
- simptomatsko zatajivanje srca (NYHA kategorija ≥ II)

Ispitivanje ARISTOTLE
U ispitivanju ARISTOTLE je ukupno 18 201 odrasli bolesnik randomiziran na dvostruko slijepo liječenje apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih bolesnika [4,7%], vidjeti dio 4.2) ili varfarinom (ciljni raspon INR-a 2,0-3,0). Bolesnici su bili izloženi ispitivanoj djelatnoj tvari prosječno 20 mjeseci. Prosječna dob bila je 69,1 godinu, prosječan rezultat na ljestvici $CHADS_2$ 2,1, a 18,9% bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

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

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s fibrilacijom atrija u ispitivanju ARISTOTLE

	Apiksaban N=9120 n (% na godinu)	**Varfarin N=9081 n (% na godinu)**	**Omjer hazarda (95% CI)**	**p-vrijednost**
Moždani udar ili sistemska embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecificiran	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragijski	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Sistemska embolija	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

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

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

Ključne sekundarne mjere ishoda – veliko krvarenje i smrt zbog bilo kojega razloga, ispitane su prethodno utvrđenom strategijom hijerarhijskog testiranja da bi se u cijelosti mogla kontrolirati pojavnost pogreške tipa 1 u ispitivanju. Statistički značajna superiornost utvrđena je i u obje ključne sekundarne mjere ishoda, velikom krvarenju i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti Tablicu 6). Uz poboljšano praćenje INR-a smanjuju se opažene prednosti apiksabana u odnosu na varfarin što se tiče smrti zbog bilo kojeg razloga.

Tablica 6: Sekundarne mjere ishoda u bolesnika s fibrilacijom atrija u ispitivanju ARISTOTLE

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

	Apiksaban N = 9088 n (% na godinu)	Varfarin N = 9052 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost
Ishodi krvarenja				
Veliko*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Smrtonosno	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakranijalno	52 (0,33)	122 (0,80)		
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Sva krvarenja	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Ostale mjere ishoda				
Ukupna smrtnost	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarkt miokarda	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

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

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

Rezultati djelotvornosti za unaprijed određene podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS2, dob, tjelesnu težinu, spol, status bubrežne funkcije, pretrpljeni moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s primarnim rezultatima djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji obuhvaćenoj ispitivanjem.

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

Rezultati velikog krvarenja za unaprijed određene podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS2, dob, tjelesnu težinu, spol, status bubrežne funkcije, pretrpljen moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s rezultatima za cjelokupnu populaciju obuhvaćenu ispitivanjem.

Ispitivanje AVERROES
U ispitivanju AVERROES randomizirano je ukupno 5598 odraslih bolesnika, koje su ispitivači ocijenili prikladnima za terapiju antagonistom vitamina K, u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih bolesnika [6,4%], vidjeti dio 4.2) ili ASK-om. ASK se davala jedanput na dan u dozi od 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 (2,1%) ili 324 mg (6,6%), prema odluci ispitivača. Bolesnici su bili izloženi ispitivanoj djelatnoj tvari u prosjeku 14 mjeseci. Prosječna dob bila je 69,9 godinu, prosječan rezultat na ljestvici CHADS2 2,0, a 13,6% bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

Uobičajeni razlozi zbog kojih terapija antagonistom vitamina K u ispitivanju AVERROES nije bila primjerena obuhvaćali su nemogućnost/malu vjerojatnost određivanja vrijednosti INR-a u zadanim intervalima (42,6%), bolesnikovo odbijanje liječenja antagonistom vitamina K (37,4%), rezultat na ljestvici CHADS2 = 1 zbog čega liječnik nije preporučio liječenje antagonistom vitamina K (21,3%), bolesnik nije pouzdan da će se pridržavati uputa za liječenje lijekom antagonistom vitamina K (15,0%) i poteškoće/očekivane poteškoće u kontaktiranju bolesnika u slučaju potrebe za hitnom promjenom doze (11,7%).

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

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

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

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

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

	Apiksaban N = 2807 n (% na godinu)	**ASK N = 2791 n (% na godinu)**	**Omjer hazarda (95% CI)**	**p-vrijednost**
Moždani udar ili sistemska embolija*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecificiran	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragijski	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Sistemska embolija	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Moždani udar, sistemska embolija, infarkt miokarda ili vaskularna smrt*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarkt miokarda	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskularna smrt	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Ukupna smrtnost†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Procijenjeno strategijom sekvencijskoga ispitivanja osmišljenoga s ciljem kontroliranja ukupne pojavnosti pogreške tipa I u ispitivanju.
† Sekundarna mjera ishoda.

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

Tablica 8: Krvarenja u bolesnika s fibrilacijom atrija u ispitivanju AVERROES

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

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

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

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

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

Bolesnici su bili randomizirani do 14 dana nakon akutnog koronarnog sindroma i/ili perkutane koronarne intervencije kako bi primali apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan (2,5 mg dvaput na dan ako su ispunjena dva ili više kriterija za smanjenje doze; 4,2 % je primilo manju dozu) ili antagonista vitamina K odnosno ASK (81 mg jedanput na dan) ili placebo. Prosječna dob bila je 69,9 godina, 94% randomiziranih bolesnika imalo je CHA_2DS_2-VASc rezultat > 2, a 47% imalo je HAS-BLED rezultat > 3. U bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala antagonista vitamina K udio vremena unutar terapijske širine (INR 2-3) iznosio je 56%, pri čemu je 32% vremena bilo ispod, a 12% iznad terapijske širine.

Primarni cilj ispitivanja AUGUSTUS bila je procjena sigurnosti primjene s mjerom primarnog ishoda velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. Prilikom usporedbe apiksabana i antagonista vitamina K mjera primarnog ishoda sigurnosti velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u 6. mjesecu pojavila se u 241 (10,5%) bolesnika u skupini liječenoj apiksabanom i u 332 (14,7%) bolesnika liječenih antagonistom vitamina K (HR = 0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; dvostrani $p < 0,0001$ za neinferiornost i $p < 0,0001$ za superiornost). Kod antagonista vitamina K dodatne su analize koje su koristile podskupine prema vremenu unutar terapijske širine pokazale da je najveća stopa krvarenja bila povezana s najnižim kvartilom vremena unutar terapijske širine. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvišeg kvartila vremena unutar terapijske širine.

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

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

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

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

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

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji
Otvoreno, multicentrično ispitivanje EMANATE uključivalo je 1500 odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni peroralnim antikoagulansima ili su njima prethodno bili liječeni kraće od 48 sati, te za koje je planirana kardioverzija zbog NVAF-a. Bolesnici su bili randomizirani 1:1 u skupinu liječenu apiksabanom ili u skupinu liječenu heparinom i/ili antagonistom vitamina K radi sprječavanja kardiovaskularnih događaja. Električna i/ili farmakološka kardioverzija bila je provedena nakon najmanje 5 doza apiksabana od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

bolesnika (vidjeti dio 4.2)) ili, ako se s kardioverzijom nije moglo toliko čekati, najmanje 2 sata nakon udarne doze od 10 mg (ili udarne doze od 5 mg u odabranih bolesnika (vidjeti dio 4.2)). U skupini liječenoj apiksabanom udarnu dozu primila su 342 bolesnika (331 bolesnik je primio dozu od 10 mg, a 11 bolesnika dozu od 5 mg).

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

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

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

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

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

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

U ispitivanju, apiksaban nije bio inferioran enoksaparinu/varfarinu u kombiniranom primarnom ishodu utvrđenog ponavljajućeg simptomatskog VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili smrtnom ishodu povezanom s VTE (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY

	Apiksaban N=2609 n (%)	**Enoksaparin/varfarin N=2635 n (%)**	**Relativan rizik (95% CI)**
VTE ili smrtni ishod povezan s VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

Smrtni ishod povezan s VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE ili ukupna smrtnost	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE ili smrtni ishod povezan s CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, smrtni ishod povezan s VTE- ili veliko krvarenje	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

Djelotvornost apiksabana u početnom liječenju VTE bila je slična između bolesnika koji su liječeni od PE [Relativni rizik 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] ili DVT [Relativni rizik 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Djelotvornost u podskupinama, uključujući dob, spol, indeks tjelesne mase (BMI), bubrežnu funkciju, obim indeksa plućne embolije, lokaciju tromba u DVT i prethodnu primjenu parenteralnog heparina bila je općenito slična.

Primarni sigurnosni ishod bilo je veliko krvarenje. U ispitivanju je apiksaban bio statistički uspješniji od enoksaparina/varfarina u primarnom sigurnosnom ishodu [Relativni rizik 0,31, 95% CI(0,17; 0,55), P-vrijednost < 0,0001] (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY

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

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

Ispitivanje AMPLIFY-EXT
U ispitivanju AMPLIFY-EXT randomizirano je ukupno 2482 odrasla bolesnika u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan peroralno, apiksabanom 5 mg dvaput na dan, ili placebom tijekom 12 mjeseci nakon dovršetka 6-mjesečnog do 12-mjesečnog početnog liječenja antikoagulansom. Od navedenih, 836 bolesnika (33,7%) sudjelovalo je u ispitivanju AMPLIFY prije uključenja u ispitivanje AMPLIFY-EXT. Prosječna dob bila je 56,7 godina i 91,7% randomiziranih bolesnika imalo je neizazvane VTE.

U ispitivanju su obje doze apiksabana bile statistički superiorne placebu u primarnom ishodu simptomatskog, ponavljajućeg VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili ukupne smrtnosti (vidjeti Tablicu 11).

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY-EXT

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativan rizik (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg (N=813)**	**(N=829)**	**Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo**	**Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo**
	n (%)				
Ponavljajući VTE ili ukupna smrtnost	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)[¥]	0,19 (0,11; 0,33)[¥]
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Ukupna smrtnost	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Ponavljajući VTE ili smrtni ishod povezan s VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Ponavljajući VTE ili smrtni ishod povezan s CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Nefatalni DVT[†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatalni PE[†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Smrtni ishod povezan s VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[¥] p-vrijednost < 0,0001
* U bolesnika s više od jednog događaja koji doprinosi kompozitnom ishodu, prijavljen je samo prvi događaj (primjerice, ako je ispitanik imao DVT i zatim PE, prijavljen je samo DVT)
[†] Pojedini ispitanici mogu imati više od jednog događaja i biti prikazani u objema klasifikacijama

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

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

Tablica 12: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativan rizik (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg (N=811)**	**(N=826)**	**Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo**	**Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo**
	n (%)				

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

Veliko	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Manja	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Sva krvarenja	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Medijan opsega izloženosti u 143 liječena bolesnika u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 84,0 dana. Izloženost je trajala dulje od 84 dana u 67 (46,9%) bolesnika. Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je kompozitna i obuhvaćala je veliko krvarenje i klinički značajno krvarenje koje nije veliko, a primijećena je u 2 (1,4%) bolesnika liječena apiksabanom naspram 1 (1,4%) bolesnika

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

liječenog SOC-om, uz relativni rizik od 0,99 (95%-tni CI 0,1;10,8). U svim slučajevima, to se odnosilo na klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Manje krvarenje je bilo prijavljeno u 51 (35,7%) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 21 (29,6%) bolesnika u skupini koja je primala SOC, uz relativni rizik od 1,19 (95%-tni CI 0,8; 1,8).

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

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

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

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

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

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

Nema odobrene indikacije u pedijatrijskih bolesnika za primarnu profilaksu VTE-a.

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

Tablica 13: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

6 do < 10,5 kg	0,5 mg dvaput na dan
10,5 do < 18 kg	1 mg dvaput na dan
18 do < 25 kg	1,5 mg dvaput na dan
25 do < 35 kg	2 mg dvaput na dan
≥ 35 kg	2,5 mg dvaput na dan

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

Mjere ishoda ispitivanja sigurnosti utvrđene su prema kriterijima ISTH-a. Primarna mjera ishoda ispitivanja sigurnosti, veliko krvarenje, pojavila se u 0,8% bolesnika u obje liječene skupine. Klinički značajno, ali ne veliko krvarenje pojavilo se u 11 bolesnika (4,3%) u skupini koja je primala apiksaban i u 3 bolesnika (1,2%) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Najčešći događaj klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja koji je doveo do razlike u liječenju bila je epistaksa blage do umjerene jačine. Događaji manjeg krvarenja pojavili su se u 37 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban (14,5%) i u 20 bolesnika (7,8%) u skupini koja je primala standardnu terapiju.

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

Tablica 14: Doziranje apiksabana u ispitivanju SAXOPHONE

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

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

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Kod peroralnih doza do 10 mg, apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku i porast izloženosti proporcionalan dozi. Pri dozama od ≥ 25 mg apsorpcija apiksabana ograničena je razgradnjom te je i bioraspoloživost manja. Parametri ekspozicije apiksabana iskazuju nisku do umjerenu varijabilnost koja se odražava u obliku intraindividualne varijabilnosti od ~20% CV te interindividualne varijabilnosti od ~30% CV.

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

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

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

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

Distribucija
U odraslih se osoba približno 87% apiksabana veže se za proteine u plazmi. Volumen distribucije (Vss) iznosi približno 21 litru.

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

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

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

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

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

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

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

Oštećenje bubrežne funkcije
Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo utjecaja na vršne koncentracije apiksabana. Zabilježeno je povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije, što je utvrđeno mjerenjem klirensa kreatinina. U pojedinaca s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51-80 ml/min) koncentracije apiksabana u plazmi (AUC) povećale su se za 16%, u onih s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min) za 29%, a u onih s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) za 44% u usporedbi s pojedincima s normalnim klirensom kreatinina. Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo primjetan učinak na odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-FXa aktivnosti.

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

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

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

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

*Granična vrijednost za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325, kod koje se procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) izračunavala prema ažuriranoj pojednostavljenoj (engl. *bedside*) Schwartzovoj formuli Schwartz, GJ i sur., CJASN 2009.). Navedena granična vrijednost predviđena protokolom odgovarala je vrijednosti eGFR-a ispod koje se smatralo da budući bolesnik ima „nedostatnu funkciju bubrega“

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

koja isključuje njegovo sudjelovanje u ispitivanju CV185325. Svaka granična vrijednost je definirana kao vrijednost eGFR-a < 30% od 1 standardne devijacije (SD) ispod referentnog raspona GFR-a za dob i spol. Granične vrijednosti za bolesnike u dobi < 2 godine odgovaraju vrijednosti eGFR-a < 30 ml/min/1,73 m^2, konvencionalnoj definiciji teškog oštećenja funkcije bubrega u bolesnika u dobi > 2 godine.

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

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

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

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

Nisu ispitane spolne razlike u farmakokinetičkim svojstvima u pedijatrijskih bolesnika.

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

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

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

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

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

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

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, plodnosti, embriofetalnog razvoja i juvenilne toksičnosti.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
celuloza, mikrokristalična (E460)
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena (E468)
natrijev laurilsulfat
hidroksietilceluloza
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica:
hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC/PVC prozirna folija//Al folija): 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 168 i 200 filmom obloženih tableta, u kutiji.
Perforirani blister s jediničnom dozom (PVC/PVDC/PVC prozirna folija//Al folija): 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 i 168 x 1 filmom obložena tableta, u kutiji.

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO

HDPE spremnik s polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja: 100 i 168 filmom obloženih tableta, u kutiji.
Kartica za bolesnika nalazi se u svakom pakiranju lijeka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgija

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

HR-H-245486229

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. svibnja 2025.

HALMED
27 - 06 - 2025
ODOBRENO