SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AXIPIO 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 1,60 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)
Ružičaste, ovalne filmom obložene tablete, s urezom na jednoj strani i prosječne debljine od 4,4 mm ± 0,4 mm, dužine 11 mm i širine 6 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Smanjenje doze
Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg peroralno dvaput na dan u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom 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)
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

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

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, s dozom od 2,5 mg dvaput dnevno treba započeti nakon dovršetka 6-mjesečnog liječenja apiksabanom u dozi 5 mg dvaput na dan ili s drugim antikoagulansom, kako 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 dovršetka 6-mjesečnog liječenja DVT ili PE	2,5 mg dvaput na dan	5 mg

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

Propuštena doza
Ako propusti uzeti dozu, bolesnik odmah mora uzeti AXIPIO i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

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

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

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

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

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

Oštećenje bubrežne funkcije
U 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 od ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromola/l) povezanim s dobi >80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 60 kg, potrebno je smanjenje doze kako je prethodno opisano. U odsutnosti drugih kriterija za smanjenje doze (dob, tjelesna težina), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

U 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).

Oštećenje 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 dijelove 4.4 i 5.2).

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

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima (alanin aminotransferaza (ALT)/aspartat aminotransferaza (AST) > 2 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 AXIPIO treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije početka liječenja lijekom AXIPIO treba provesti testove jetrene funkcije.

Tjelesna težina
VTEp – 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).

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 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
12 - 09 - 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 su podvrgnuti kardioverziji.

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

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost apiksabana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

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

Tableta se može razdijeliti u jednake doze.

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

Zdrobljene tablete AXIPIO stabilne su u vodi, 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje.
- Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 5.2)
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje. To može uključivati sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnosti malignih novotvorina kod kojih postoji velik rizik od krvarenja, nedavne ozljede mozga ili kralježnice, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih žila.
- Istodobno liječenje bilo kojim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom, heparinima niske molekulske težine (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, dabigatran 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).

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

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).

Dostupan je lijek za reverziju anti-faktor Xa aktivnosti apiksabana.

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 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 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).

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).

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

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.

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).

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.

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).

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Ograničeni klinički podaci ukazuju na to da su koncentracije apiksabana u plazmi povišene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za prevenciju VTE kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), liječenje DVT, liječenje PE i prevenciju 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 ≤ 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).

Stariji bolesnici

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

Tjelesna težina

Niska tjelesna težina (< 60 kg) može povisiti 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.

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 povećati izloženost apiksabanu dvostruko (vidjeti dio 4.5) ili čak i više ako postoje dodatni čimbenici koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje bubrežne funkcije).

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.

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

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;

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

Laboratorijski parametri

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

Pomoćne tvari

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 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 (kao na primjer ritonavir) (vidjeti dio 4.4).

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

Induktori citokroma CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4 i P-gp-a, smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za 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.

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

Apiksaban se ne preporučuje u liječenju DVT i PE u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a, jer se može ugroziti djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

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

Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano osim u posebnom slučaju promjene 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-ovima, 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).

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 i 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

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju. Apiksaban nije značajan inhibitor P-gp-a.

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

Digoksin
Istodobna primjena apiksabana (20 mg jedanput na dan) i digoksina (0,25 mg jedanput na dan), supstrata P-gp-a, nije utjecala na 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).

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

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

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

Česte nuspojave bile su krvarenje, kontuzija, epistaksa i hematom (vidjeti Tablicu 2 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 2 prikazuje nuspojave kod NVAF i VTEt , 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).

Tablica 2: 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)**
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Anemija	često	često
Trombocitopenija	manje često	često
Poremećaji imunološkog sustava		
Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija	manje često	manje često
Pruritus	manje često	manje često*
Angioedem	nepoznato	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava		
Krvarenje u mozgu†	manje često	rijetko
Poremećaji oka		
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)	često	manje često
Krvožilni poremećaji		
Krvarenje, hematom	često	često
Hipotenzija (uključujući hipotenziju tijekom zahvata)	često	manje često
Intraabdominalno krvarenje	manje često	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Epistaksa	često	često
Hemoptiza	manje često	manje često
Krvarenje u respiratornom traktu	rijetko	rijetko

HALMED
12 - 09 - 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)
Poremećaji probavnog sustava		
Mučnina	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često
Hemoroidalno krvarenje	manje često	manje često
Krvarenje u ustima	manje često	često
Hematohezija	manje često	manje često
Rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive	često	često
Retroperitonealno krvarenje	rijetko	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
Povišenje gama-glutamiltransferaze	često	često
Povišenje alanin aminotransferaze	manje često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Kožni osip	manje često	često
Alopecija	manje često	manje često
Multiformni eritem	vrlo rijetko	nepoznato
Kožni vaskulitis	nepoznato	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Krvarenje u mišić	rijetko	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Hematurija	često	često
Nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa	nepoznato	nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		
Abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	manje često	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Krvarenje na mjestu primjene	manje često	manje često
Pretrage		
Pozitivno okultno krvarenje	manje često	manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		
Kontuzija	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
Traumatsko krvarenje	manje često	manje često

* 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).

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

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

variraju ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

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.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima apiksaban primjenjivan peroralno zdravim 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 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.

Lijek za reverziju inhibitora faktora Xa dostupan je 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 pokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo je na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC 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 doziranje i titriranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

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

Hemodijaliza je smanjila AUC apiksabana za 14% u bolesnika u terminalnoj fazi 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.

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

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

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). 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 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.

Tablica 3 u nastavku pokazuje predviđenu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost. 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.

Tablica 3: 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 dva puta na dan *	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dva puta na dan	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)				
2,5 mg dva puta na dan	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dva puta na dan	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dva puta na dan	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF)
U kliničkom je programu randomizirano ukupno 23 799 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 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 4).

Tablica 4: 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)	

*IP = interval pouzdanosti

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

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

Ključne 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, značajnom krvarenju i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti Tablicu 5). Uz poboljšano praćenje INR-a smanjuju se opažene prednosti apiksabana u odnosu na varfarin što se tiče smrti zbog bilo kojeg razloga.

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

Tablica 5: Sekundarne mjere ishoda u bolesnika s fibrilacijom atrija u ispitivanju ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9088 n (% na godinu)	**Varfarin N = 9052 n (% na godinu)**	**Omjer hazarda (95% CI)**	**p-vrijednost**
Ishodi krvarenja				
Značajno*	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)		
Veće + 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)	

*Značajno krvarenje definirano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).
† Klinički značajno, ali ne veliko

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

Rezultati djelotvornosti za unaprijed određene podskupine, uključujući podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici $CHADS_2$, dob, tjelesnu težinu, spol, status bubrežne funkcije, pretrpljen moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s primarnim rezultatima djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji obuhvaćenoj ispitivanjem.

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

Rezultati velikog krvarenja za unaprijed određene podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici $CHADS_2$, 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 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 $CHADS_2$ 2,0, a 13,6% bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

Uobičajeni razlozi zbog kojih terapija antagonistom vitamina K u ispitivanju AVERROES nije bila primjerena obuhvaćali su nemogućnost/malu vjerojatnost određivanja vrijednosti INR-a u zadanim intervalima (42,6%), bolesnikovo odbijanje liječenja antagonistom vitamina K (37,4%), rezultat na ljestvici $CHADS_2 = 1$ 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
12 - 09 - 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 6) u usporedbi s ASK-om.

Tablica 6: 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 7).

Tablica 7: 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**
Značajno*	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)		
Veće + klinički značajna ali nisu velika†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Sva krvarenja	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Značajno krvarenje definirano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).
† Klinički značajno, ne veliko

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

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

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

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

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

Drugi učinci liječenja bili su procijenjeni kao sekundarni cilj ispitivanja s mjerama kompozitnog ishoda.
Prilikom usporedbe apiksabana i 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 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 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

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

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 (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 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 provedenog u terapijskom rasponu (INR 2,0-3,0) bila je 60,9%. Apiksaban je smanjio broj slučajeva ponavljajućeg simptomatskog venskog tromboembolijskog događaja ili smrtnog ishoda povezanog s venskim tromboembolijskim događajem pri različitim razinama centralnog TTR-a; u najvišem kvartilu TTR-a u odnosu na centar, relativni rizik za apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin iznosio je 0,79 (95%CI 0,39; 1,61).

U ispitivanju, apiksaban nije bio inferioran enoksaparinu/varfarinu u kombiniranom primarnom ishodu utvrđenog ponavljajućeg simptomatskog venskog tromboembolijskog događaja (nefatalna DVT ili nefatalna PE), ili smrtnom ishodu povezanom s VTE (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 8: 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)	
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 značajno krvarenje	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

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

Primarni sigurnosni ishod bilo je značajno 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 11).

Tablica 9: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY

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

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

Ispitivanje AMPLIFY-EXT
U ispitivanju AMPLIFY-EXT randomizirano je ukupno 2482 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 venske tromboembolijske događaje.

U ispitivanju su obje doze apiksabana bile statistički uspješnije od placeba u primarnom ishodu simptomatskog, ponavljajućeg VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili ukupne smrtnosti (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	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)		

HALMED
12 - 09 - 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 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 (npr., ako je ispitanik imao DVT i zatim PE, prijavljen je samo DVT)
[†] Pojedini ispitanici mogu imati više od jednog događaja i biti prikazani u objema klasifikacijama

Djelotvornost apiksabana u prevenciji 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 velikog krvarenja + klinički značajnih ali ne velikih krvarenja (CRNM), manjih, i svih krvarenja između skupine koja je liječena apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan i skupine koja je liječena placebom (vidjeti Tablicu 11).

Tablica 11: 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 (%)			
Značajna	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Veće + klinički značajna 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 javilo se u 1 (0,1%) bolesnika liječenog apiksabanom pri dozi od 5 mg dvaput na dan, nijednom bolesniku pri dozi od 2,5 mg dvaput na dan i u 1 (0,1%) bolesniku liječenom placebom.

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži apiksaban u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u venskoj i arterijskoj emboliji i trombozi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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 koji je proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz provedenih studija primjenjivi su za manje doze apiksabana.

Distribucija

U ljudi se 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 čovjeka se otprilike 25% primijenjene doze pronađe u obliku metabolita, većinom u fecesu. Izlučivanje apiksabana putem bubrega čini otprilike 27% ukupnog klirensa. U kliničkim je ispitivanjima primijećeno dodatno izlučivanje putem žuči, a u nekliničkim studijama izravno putem crijeva.

Ukupni klirens apiksabana iznosi 3,3 l/h, a poluvijek mu je približno 12 sati.

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 karcinoma dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

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.

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.

Spol

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

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.

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%.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Ocijenjen je farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih mjera ishoda (anti-FXa aktivnost, 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.

HALMED
12 - 09 - 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
karmelozanatrij, umrežena
natrijev dokuzat
poli(vinilkaprolaktam)-poli(vinilacetat)-poli(etilenglikol) kopolimer, graftirani
magnezijev stearat

Film ovojnica (opadry II ružičasti):

hipromeloza 2910, 15 mPas
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al-PVC/PE/PVdC blisteri koji sadrže 56, 60 i 90 filmom obloženih tableta.

Al-PVC/PE/PVdC perforirani blisteri s jediničnim dozama koji sadrže 56 x 1, 60 x 1 i 90 x 1 filmom obloženu tabletu.

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10 000 Zagreb

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

HR-H-285640048

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. siječnja 2022.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08/2025

HALMED
12 - 09 - 2025
ODOBRENO