

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban Accord 2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 2,5 mg sadrži 51,97 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta žute boje, promjera približno 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IU1“ s jedne strane i bez oznake s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVA) 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 $\geq$ 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

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTEp): elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka ili koljena

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg peroralno dvaput na dan. Početnu dozu je potrebno uzeti 12 do 24 sata nakon kirurškog zahvata.

Kod donošenja odluke o vremenu primjene lijeka, unutar zadanog vremenskog raspona, liječnici mogu uzeti u obzir potencijalne koristi ranije antikoagulantne terapije za profilaksu venskih tromboembolijskih događaja, kao i rizike od krvarenja nakon kirurškog zahvata.

U bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka
Preporučeno trajanje liječenja je 32 do 38 dana.

U bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze koljena
Preporučeno trajanje liječenja je 10 do 14 dana.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (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 atrijske koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob ≥ 80 godina, tjelesnu težinu ≤ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu $\geq 1,5$ 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 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).

Propuštena doza

Ako propusti uzeti dozu, bolesnik odmah mora uzeti Apiksaban Accord i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

Prelazak na druge lijekove

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na Apiksaban Accord (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 Accord

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

Prelazak s lijeka Apiksaban Accord na terapiju antagonistom vitamina K

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

Starije osobe

VTEp i 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 prevenciji VTE kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), 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 atrijske (NVAF) i serumskim kreatininom $\geq 1,5$ 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).

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 prevenciji VTE kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), 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 atrijske (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 Accord 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 aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) > 2 x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji Apiksaban Accord treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije početka liječenja lijekom Apiksaban Accord treba provesti testove jetrene funkcije.

Tjelesna težina

VTEp i 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).

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).

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. Udarana 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 uzео 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 antitrombotičnim 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 lijeka Apiksaban Accord u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije navedeni su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Apiksaban Accord treba progutati s vodom, s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete Apiksaban Accord 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 Accord 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 Accord 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.
- 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 atrijsa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

Kao i kod primjene drugih antikoagulanasa, 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 atrijsa i stanjima koja iziskuju monoterapiju ili dvojni terapiju antitrombocitnim lijekovima potrebno je provesti pažljivu procjenu potencijalnih koristi i potencijalnih rizika prije kombiniranja takve terapije s apiksabanom.

U kliničkom ispitivanju u bolesnika s fibrilacijom atrijsa 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 antitrombotično 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, sa 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 sa 16,4 % na godinu na 33,1 % na godinu (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju u visokorizičnih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma bez fibrilacije atrijske, karakteriziranog višestrukim srčanim i nesrčanim popratnim bolestima, koji su primili ASK ili kombinaciju ASK-a i klopidoigrela, prijavljen je značajan porast rizika od velikog krvarenja prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (ISTH) 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 ograničeno (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s protetskim srčanim zaliscima

Sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ispitivane u bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, sa ili bez fibrilacije atrijske. 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 trombotičkih 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 atrijske nije potrebno prekinuti liječenje apiksabanom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Privremeni prekid liječenja

Prekid liječenja antikoagulantima, 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 opetovne 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 interval od 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 antikoagulanasa, iskustvo s neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga je potreban izniman oprez kod primjene apiksabana uz neuroaksijalnu blokadu.

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

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 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 atrijske, bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) i bolesnici u kojih je kreatinin u serumu $\geq 1,5$ 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).

Također, 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 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 $\geq 1,5$ 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, itraconazol, 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).

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 atrijske 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 VTE kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske 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.

Kirurški zahvat zbog prijeloma kuka

Nisu provedena klinička ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene apiksabana u bolesnika koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu zbog prijeloma kuka. Stoga se primjena apiksabana u takvih bolesnika ne preporučuje.

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

Apiksaban Accord sadrži laktozu. 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, itraconazol, 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 VTE kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske 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-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 antikoagulantom je kontraindicirano osim u posebnom slučaju promjene antikoagulantne terapije kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijske (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 klopidozola (75 mg jedanput na dan) ili kombinacije 75 mg klopidozola 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 antitrombotičkih 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 antitrombotičkih 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 navedeni lijekovi 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 sulfpirazona) 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 ili CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu m$) te da je slab inhibitor aktivnosti CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu m$) pri koncentracijama koje su značajno više od vršne koncentracije lijeka u plazmi zabilježene u bolesnika. Pri koncentracijama do $20 \mu m$ 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 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 pokazuju 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 liječenje 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 Accord 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 7 kliničkih ispitivanja faze 3 koja su uključivala više od 21 000 bolesnika: više od 5000 bolesnika u ispitivanjima VTEp, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 20 dana, 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 liječenju VTE (VTEt), u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 221 dan (vidjeti dio 5.1).

Česte nuspojave bile su krvarenje, kontuzija, epistaksa i hematoma (vidjeti Tablicu 2 za profil nuspojava i učestalosti po indikaciji).

U ispitivanjima prevencije venskih tromboembolijskih događaja nuspojave su se javile u ukupno 11% bolesnika liječenih apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan. Ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem pri primjeni apiksabana bila je 10% u ispitivanjima apiksabana u odnosu na enoksaparin.

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 VTEp, NVAf i VTEt, razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često

($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2 Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskog sustava	Prevenција VTE u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAf)	Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			
Anemija	često	često	često
Trombocitopenija	manje često	manje često	često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			
Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija	rijetko	manje često	manje često
Pruritus	manje često	manje često	manje često*
Angioedem	nepoznato	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			
Krvarenje u mozgu [†]	nepoznato	manje često	rijetko
<i>Poremećaji oka</i>			
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)	rijetko	često	manje često
<i>Krvožilni poremećaji</i>			
Krvarenje, hematom	često	često	često
Hipotenzija (uključujući hipotenziju tijekom zahvata)	manje često	često	manje često
Intraabdominalno krvarenje	nepoznato	manje često	nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			
Epistaksa	manje često	često	često
Hemoptiza	rijetko	manje često	manje često
Krvarenje u dišnom sustavu	nepoznato	rijetko	rijetko
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
Mučnina	često	često	često
Krvarenje u probavnom sustavu	manje često	često	često
Hemoroidalno krvarenje	nepoznato	manje često	manje često
Krvarenje u ustima	nepoznato	manje često	često
Hematohezijska	manje često	manje često	manje često
Rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive	rijetko	često	često
Retroperitonealno krvarenje	nepoznato	rijetko	nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
Odstupanja od normalnih vrijednosti testova funkcije jetre, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje bilirubina u krvi	manje često	manje često	manje često
Povišenje gama-glutamilttransferaze	manje često	često	često

Klasifikacija organskog sustava	Prevenција VTE u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAf)	Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)
Povišenje alanin aminotransferaze	manje često	manje često	često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Kožni osip	nepoznato	manje često	često
Alopecija	rijetko	manje često	manje često
Multiformni eritem	nepoznato	vrlo rijetko	nepoznato
Kožni vaskulitis	nepoznato	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			
Krvarenje u mišić	rijetko	rijetko	manje često
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			
Hematurija	manje često	često	često
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			
Abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	manje često	manje često	često
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			
Krvarenje na mjestu primjene	nepoznato	manje često	manje često
<i>Pretrage</i>			
Pozitivno okultno krvarenje	nepoznato	manje često	manje često
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>			
Kontuzija	često	često	često
Krvarenje nakon kirurškog zahvata (uključujući hematoma nakon kirurškog zahvata, krvarenje iz rane, hematoma na mjestu punkcije žile i krvarenje na mjestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje na mjestu reza (uključujući hematoma na mjestu reza), krvarenje tijekom kirurškog zahvata	manje često	manje često	manje često
Traumatsko krvarenje	nepoznato	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 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 srednju vrijednost AUC apiksabana za 50% odnosno 27% i nije utjecala na C_{max} . Srednja vrijednost poluvijeka apiksabana smanjila 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 učinka 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 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 doziranje i titiranje 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 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-faktor Xa aktivnost, što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-faktor Xa aktivnosti, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Podaci iz kliničkih ispitivanja dostupni su samo za Rotachrom[®] Heparin kromogeni test. Anti-faktor Xa 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-faktor Xa 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 za svaku indikaciju. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za prevenciju VTE nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,6 puta. 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]				
<i>Prevencija VTE: elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze koljena ili kuka</i>				
2,5 mg dva puta na dan	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAf</i>				
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]
<i>Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTet)</i>				
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.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja: elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka ili koljena

Klinički program za apiksaban osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u prevenciji venskih tromboembolijskih događaja u širokom rasponu odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena. Ukupno su 8464 bolesnika randomizirana u dva pivotalna, dvostruko slijepa, multinacionalna ispitivanja u kojima se apiksaban u dozi od 2,5 mg primijenjen peroralno dvaput na dan (4236 bolesnika) uspoređivao s enoksaparinom u dozi od 40 mg jedanput na dan (4228 bolesnika). U taj broj ulaze 1262 bolesnika (618 u skupini koja je uzimala apiksaban) u dobi od 75 ili više godina, 1004 bolesnika (499 u skupini koja je uzimala apiksaban) niske tjelesne težine (≤ 60 kg), 1495 bolesnika (743 u skupini koja je uzimala apiksaban) s BMI vrijednošću ≥ 33 kg/m² i 415 bolesnika (203 u skupini koja je uzimala apiksaban) s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Ispitivanje ADVANCE-3 obuhvatilo je 5407 bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka, a ispitivanje ADVANCE-2 obuhvatilo je 3057 bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze koljena. Ispitanici su dobivali ili apiksaban u dozi od 2,5 mg peroralno dvaput na dan ili enoksaparin u dozi od 40 mg supkutano jedanput na dan. Prva doza apiksabana primijenjena je 12 do 24 sata nakon kirurškog zahvata, dok je primjena enoksaparina započela 9 do 15 sati prije kirurškog zahvata. I apiksaban i enoksaparin su primjenjivani 32-38 dana u ispitivanju ADVANCE-3 te 10-14 dana u ispitivanju ADVANCE-2.

Na temelju anamneze bolesnika, u ispitivanoj populaciji u sklopu ispitivanja ADVANCE-3 i ADVANCE-2 (8464 bolesnika) 46% bolesnika je imalo hipertenziju, 10% hiperlipidemiju, 9% šećernu bolest i 8% koronarnu bolest srca.

U elektivnim kirurškim zahvatima ugradnje endoproteze kuka i koljena apiksaban je bio statistički uspješniji od enoksaparina u redukciji primarnog ishoda (kombinacija svih venskih tromboembolijskih događaja (VTE) i smrti zbog bilo kojeg razloga) te redukciji glavnog VTE ishoda (kombinacija proksimalne duboke venske tromboze (DVT), nesmrtonosne plućne embolije (PE) i smrtnog ishoda povezanog s venskom tromboembolijom) (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz pivotalnih ispitivanja faze III

Ispitivanje	ADVANCE-3 (kuk)			ADVANCE-2 (koljeno)		
Ispitivani lijek Doza	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan	p- vrijednost	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan	p- vrijednost
Trajanje liječenja	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d	
Ukupan broj VTE/smrti zbog bilo kojega razloga						
Broj događaja/ispitanik a Stopa događaja	27/1949 1,39%	74/1917 3,86%	< 0,000 1	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Relativan rizik 95% CI	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Glavni VTE ishodi						
Broj događaja/ispitanik a Stopa događaja	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%	0,0107	13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	0,0373
Relativan rizik 95% CI	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Sigurnosni ishodi koji uključuju značajno krvarenje, kombinaciju većeg i klinički značajnog koje nije veliko krvarenje te sva krvarenja, imali su podjednake stope u bolesnika liječenih apiksabanom u dozi od 2,5 mg u usporedbi s bolesnicima liječenim enoksaparinom u dozi od 40 mg (vidjeti Tablicu 5). Svi kriteriji za krvarenje uključuju krvarenje na mjestu kirurškog zahvata.

Tablica 5: Rezultati krvarenja iz pivotalnih ispitivanja faze III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 35 ± 3 d	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 12 ± 2 d
Svi liječeni bolesnici	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508
Vrijeme liječenja¹				
Veće	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Smrtonosno	0	0	0	0
Veće + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Sva krvarenja	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Vrijeme liječenja nakon kirurškog zahvata²				
Značajna	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Smrtonosna	0	0	0	0
Veće + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Sva krvarenja	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Svi kriteriji za krvarenje uključuju krvarenje na mjestu kirurškog zahvata.

¹ Uključuje događaje koji su nastupili nakon prve doze enoksaparina (prije kirurškog zahvata)

² Uključuje događaje koji su nastupili nakon prve doze apiksabana (nakon kirurškog zahvata)

U ispitivanjima faze II i III u elektivnim kirurškim zahvatima ugradnje endoproteze kuka i koljena ukupne incidencije nuspojava krvarenja, anemije i odstupanja od normalnih vrijednosti transaminaza (npr. razine ALT-a) bile su brojčano niže u bolesnika koji su uzimali apiksaban nego u onih koji su primali enoksaparin.

U ispitivanju u kirurškim zahvatima ugradnje endoproteze koljena su tijekom predviđenog razdoblja liječenja u skupini koja je uzimala apiksaban zabilježena 4 slučaja plućne embolije, a u skupini koja je primala enoksaparin niti jedan. Ne postoji objašnjenje za tako visok broj slučajeva plućne embolije.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske

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 atrijske 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 odabranim bolesnicima [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 CHADS₂ 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 6).

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s fibrilacijom atrijske 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 smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti Tablicu 7). Uz poboljšano praćenje INR-a smanjuju se opažene prednosti apiksabana u odnosu na varfarin što se tiče smrti zbog bilo kojeg razloga.

Tablica 7: Sekundarne mjere ishoda u bolesnika s fibrilacijom atrijske 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 + CRNM†	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).

† Klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje (engl. *Clinically Relevant Non-Major*).

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 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.

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 8) u usporedbi s ASK-om.

Tablica 8: Ključni rezultati djelotvornosti u bolesnika s fibrilacijom atriya 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 9).

Tablica 9: Krvarenja u bolesnika s fibrilacijom atriya 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)		
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko	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 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 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 CHA2DS2-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 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 nastavak terapije 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 $\geq$ 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 10).

Tablica 10: 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 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 enoksaparin/varfarina u primarnom sigurnosnom ishodu [Relativni rizik 0,31, 95% CI(0,17; 0,55), P-vrijednost <0,0001] (vidjeti Tablicu 11).

Tablica 11: 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 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 bolesnika u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan peroralno, apiksabanom 5 mg dvaput na dan, ili placebo 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 uključivanja 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 placebo u primarnom ishodu simptomatskog, ponavljajućeg VTE (nefatalna DVT ili nefatalna PE) ili ukupne smrtnosti (vidjeti Tablicu 12).

Tablica 12: 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)		
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 13).

Tablica 13: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban 2,5 mg (N=840)	Apiksaban 5,0 mg (N=811)	Placebo (N=826)	Relativan rizik (95% CI)	
				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 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

Nema odobrene indikacije u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Prevenција 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 novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom, 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 tromboprolifakse. 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 14). 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 14: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
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.

Prevenција 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 tromboprolifaksu 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 15). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Prosječno trajanje izloženosti u skupini koja je primala apiksaban iznosilo je 331 dan.

Tablica 15: 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 događaji 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.

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 apiksabanom u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (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 $\sim 20\%$ CV te interindividualne varijabilnosti od $\sim 30\%$ CV.

Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg suspendirane u 30 ml vode, izloženost je bilo 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.

Distribucija

U ljudi se približno 87% apiksabana veže se za proteine u plazmi. Volumen distribucije (V_{ss}) 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 rezistencije raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

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-faktor Xa aktivnosti.

U bolesnika u završnom stadiju 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 završnom stadiju 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 funkcije jetre

U ispitivanju u kojem je uspoređivano 8 ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre: Child-Pugh stadij A - 5 bodova (n = 6) i 6 bodova (n = 2) i 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre: Child-Pugh stadij B - 7 bodova (n = 6) i 8 bodova (n = 2) sa 16 zdravih kontrolnih ispitanika, farmakokinetika i farmakodinamika jedne doze apiksabana od 5 mg nisu se promijenile u ispitanika s oštećenjem jetre. Promjene anti-faktor Xa aktivnosti i INR-a bile su usporedive u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre 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-faktor Xa aktivnost, INR, PV, aPTV) nakon primjene širokog raspona doza (0,5 mg - 50 mg). Odnos između koncentracija apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti najbolje se opisuje linearnim modelom. PK/PD odnos zabilježen u bolesnika bio je konzistentan s onim opaženim u zdravih ispitanika.

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:

laktoza
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
triacetin
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

PVC/PVdC-aluminij blisteri dostupni su u veličinama od 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 i 200 filmom obloženih tableta.

PVC/PVdC-aluminij blisteri dostupni su u perforiranim blisterima s jediničnim dozama sa 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 i 168 x 1 filmom obloženom tabletom.

HDPE bočica s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu/kontinuiranim navojem koja sadrži 60, 100, 168, 180, 200 i 1000 filmom obloženih tableta.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1458/001
EU/1/20/1458/003
EU/1/20/1458/004
EU/1/20/1458/006
EU/1/20/1458/008
EU/1/20/1458/010
EU/1/20/1458/012
EU/1/20/1458/014
EU/1/20/1458/041
EU/1/20/1458/043

EU/1/20/1458/002
EU/1/20/1458/005
EU/1/20/1458/007
EU/1/20/1458/009
EU/1/20/1458/011
EU/1/20/1458/013
EU/1/20/1458/042

EU/1/20/1458/015
EU/1/20/1458/016
EU/1/20/1458/017
EU/1/20/1458/018
EU/1/20/1458/019
EU/1/20/1458/020

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. srpnja 2020. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban Accord 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 103,95 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta ružičaste boje, približne duljine od 9,8 mm i širine od 5,2 mm, s utisnutom oznakom „IU2“ s jedne strane i bez oznake s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (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 $\geq$ 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

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (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 atrijske koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob ≥ 80 godina, tjelesnu težinu ≤ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu $\geq 1,5$ 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 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 Apiksaban Accord i zatim nastaviti uzimati lijek dvaput na dan kao i prije.

Prelazak na druge lijekove

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na Apiksaban Accord (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 Apiksaban Accord

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

Prelazak s lijeka Apiksaban Accord na terapiju antagonistom vitamina K

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

Starije osobe

VTep i 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 atrijske (NVAF) i serumskim kreatininom od $\geq 1,5$ 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).

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 atrijske (NVAFA), 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 Accord 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 $\geq$ 1,5 x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji Apiksaban Accord treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije početka liječenja lijekom Apiksaban Accord 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).

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. Udarana 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 lijeka Apiksaban Accord u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije navedeni su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Apiksaban Accord treba progutati s vodom, s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete Apiksaban Accord 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 Apiksaban Accord 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 Accord 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 nužnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atriya (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).

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 atriya i stanjima koja iziskuju monoterapiju ili dvojni terapiju antitrombocitnim lijekovima potrebno je provesti pažljivu procjenu potencijalnih koristi i potencijalnih rizika prije kombiniranja takve terapije s lijekom Apiksaban Accord.

U kliničkom ispitivanju bolesnika s fibrilacijom atriya 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, sa 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 sa 16,4 % na godinu na 33,1 % na godinu (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju u visokorizičnih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma bez fibrilacije atriya, 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 Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (ISTH) 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 ograničeno (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s protetskim srčanim zaliscima

Sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ispitivane u bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, sa ili bez fibrilacije atrija. Stoga se ne preporučuje primjenjivati Apiksaban Accord 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 lijekom Apiksaban Accord (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).

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 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 atriya, bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) i bolesnici u kojih je kreatinin u serumu $\geq 1,5$ 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 $> 2 \times$ GGN ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5 \times$ 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 $\sim 50\%$. U kliničkom ispitivanju u bolesnika s fibrilacijom atriya 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 atriya 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).

Informacija o pomoćnim tvarima

Apiksaban Accord sadrži laktozu. 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, itraconazol, 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 atrijske 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-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 antikoagulantom je kontraindicirano osim u posebnom slučaju promjene antikoagulantne terapije kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijske (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 klopidozola (75 mg jedanput na dan) ili kombinacije 75 mg klopidozola 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 antitrombotičkih 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 antitrombotičkih 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 navedeni lijekovi 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 sulfpirazona) ili trombolitikima 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 ili CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu m$) te da je slab inhibitor aktivnosti CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu m$) 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 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 pokazuju 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 liječenje 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 Accord 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).

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 ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2 Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskog sustava	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)	Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		
Anemija	često	često
Trombocitopenija	manje često	često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		
Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija	manje često	manje često
Pruritus	manje često	manje često*
Angioedem	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		
Krvarenje u mozgu [†]	manje često	rijetko
<i>Poremećaji oka</i>		
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)	često	manje često
<i>Krvožilni poremećaji</i>		
Krvarenje, hematom	često	često
Hipotenzija (uključujući hipotenziju tijekom zahvata)	često	manje često
Intraabdominalno krvarenje	manje često	nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		
Epistaksa	često	često
Hemoptiza	manje često	manje često
Krvarenje u respiratornom traktu	rijetko	rijetko
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
Mučnina	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često
Hemoroidalno krvarenje	manje često	manje često
Krvarenje u ustima	manje često	često
Hematohezijska	manje često	manje često
Rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive	često	često
Retroperitonealno krvarenje	rijetko	nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		
Odstupanja od normalnih vrijednosti testova funkcije jetre, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje bilirubina u krvi	manje često	manje često
Povišenje gama-glutamilttransferaze	često	često
Povišenje alanin aminotransferaze	manje često	često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
Kožni osip	manje često	često
Alopecija	manje često	manje često
Multiformni eritem	vrlo rijetko	nepoznato
Kožni vaskulitis	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		
Krvarenje u mišić	rijetko	manje često
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		
Hematurija	često	često
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		

Klasifikacija organskog sustava	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)	Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)
Abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	manje često	često
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		
Krvarenje na mjestu primjene	manje često	manje često
<i>Pretrage</i>		
Pozitivno okultno krvarenje	manje često	manje često
<i>Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		
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 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 srednju vrijednost AUC apiksabana za 50% odnosno 27% i nije utjecala na C_{max} . Srednja vrijednost poluvijeka apiksabana smanjila 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 titiranje 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 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-faktor Xa aktivnost, što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-faktor Xa aktivnosti, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Podaci iz kliničkih ispitivanja dostupni su samo za Rotachrom[®] Heparin kromogeni test. Anti-faktor Xa 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-faktor Xa 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]			
<i>Prevenција moždanog udara i sistemske embolije: NVAF</i>				
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]
<i>Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTET)</i>				
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.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevenција 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 $\geq$ 75 godina
- hipertenzija
- šećerna bolest
- simptomatsko zatajivanje srca (NYHA kategorija $\geq$ 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 odabranim 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 CHADS₂ 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 atriya 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.

Tablica 5: Sekundarne mjere ishoda u bolesnika s fibrilacijom atriya 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 CHADS₂, 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 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 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.

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 atrijske 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 atrijske 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 faktorijskom 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 dan ako su ispunjena dva ili više kriterija za smanjenje doze; 4,2 % je primilo manju dozu) ili antagonist vitamina K odnosno ASK (81 mg jedanput na dan) ili placebo. Prosječna dob bila je 69,9 godina, 94 % randomiziranih bolesnika imalo je CHA₂DS₂-VASc rezultat > 2, a 47 % imalo je HAS-BLED rezultat > 3. Kod bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala antagonist 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 antagonist 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 antagonist 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 antagonist 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 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 nastavak terapije 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 $\geq$ 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 8).

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY

	Apiksaban N=2609 n (%)	Enoksaparin/varfar in 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)

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 9).

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 placebo 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 uključanja 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 2,5 mg (N=840)	Apiksaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Relativan rizik (95% CI)	
				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)

	Apiksaban 2,5 mg (N=840)	Apiksaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Relativan rizik (95% CI)	
				Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
	n (%)				
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

	Apiksaba n	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.

Pedijatrijska populacija

Nema odobrene indikacije u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

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 novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom, 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 14). 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 12: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
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.

Prevenција 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 15). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Prosječno trajanje izloženosti u skupini koja je primala apiksaban iznosilo je 331 dan.

Tablica 13: 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 događaji 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.

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 apiksabanom u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (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 (V_{ss}) 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 rezistencije karcinoma dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

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-faktor Xa aktivnosti.

U bolesnika u završnom stadiju 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 završnom stadiju 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 funkcije jetre

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

Starije osobe

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-faktor Xa aktivnost, INR, PV, aPTV) nakon primjene širokog raspona doza (0,5 mg - 50 mg). Odnos između koncentracija apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti najbolje se opisuje linearnim modelom. PK/PD odnos zabilježen u bolesnika bio je konzistentan s onim opaženim u zdravih ispitanika.

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:

laktoza
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
triacetin
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

PVC/PVdC-aluminij blisteri dostupni su u veličinama od 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 i 200 filmom obloženih tableta.

PVC/PVdC-aluminij blisteri dostupni su u perforiranim blisterima s jediničnim dozama sa 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 i 168 x 1 filmom obloženom tabletom.

HDPE bočica s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu/kontinuiranim navojem koja sadrži 60, 100, 168, 180, 200 i 1000 filmom obloženih tableta.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1458/021
EU/1/20/1458/023
EU/1/20/1458/024
EU/1/20/1458/026
EU/1/20/1458/028
EU/1/20/1458/030
EU/1/20/1458/032
EU/1/20/1458/034
EU/1/20/1458/044
EU/1/20/1458/046

EU/1/20/1458/022
EU/1/20/1458/025
EU/1/20/1458/027
EU/1/20/1458/029
EU/1/20/1458/031
EU/1/20/1458/033
EU/1/20/1458/045

EU/1/20/1458/035
EU/1/20/1458/036
EU/1/20/1458/037
EU/1/20/1458/038
EU/1/20/1458/039
EU/1/20/1458/040

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. srpnja 2020. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Španjolska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice,
Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Grčka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će osigurati da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati apiksaban dobiju sljedeći edukacijski materijal:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za propisivača
- Kartice s upozorenjima za bolesnika

Ključne informacije u vodiču za propisivača:

- Detalji o populacijama bolesnika koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja
- Preporučene doze i smjernice za doziranje za različite indikacije
- Preporuke za prilagodbu doze u rizičnim populacijama, uključujući bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre
- Smjernice za prebacivanje na liječenje ili sa liječenja lijekom Apiksaban Accord
- Smjernice u slučaju kirurških zahvata ili invazivnih postupaka te privremenog prekida liječenja
- Liječenje predoziranja i zbrinjavanje krvarenja
- Primjena testova koagulacije i njihova interpretacija
- Informaciju o tome da svi bolesnici moraju dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i da ih se mora posavjetovati o:
 - Znakovima i simptomima krvarenja te kada moraju potražiti pomoć zdravstvenog radnika
 - Važnosti pridržavanja plana liječenja
 - Nužnosti da sa sobom uvijek nose Karticu s upozorenjima za bolesnika
 - Potrebi da obavijeste liječnika da uzimaju Apiksaban Accord ako se moraju podvrgnuti bilo kakvom kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku.

Ključne informacije u Kartici s upozorenjima za bolesnika:

- Znakovi i simptomi krvarenja te kada bolesnik mora potražiti pomoć zdravstvenog radnika.
- Važnost pridržavanja plana liječenja
- Nužnost da bolesnik sa sobom uvijek nosi Karticu s upozorenjima za bolesnika
- Potreba da bolesnik obavijesti liječnika da uzima Apiksaban Accord ako se mora podvrgnuti bilo kakvom kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA 2,5 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Apiksaban Accord 2,5 mg filmom obložene tablete
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Filmom obložena tableta**

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
112 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1458/001
EU/1/20/1458/003
EU/1/20/1458/004
EU/1/20/1458/006
EU/1/20/1458/008
EU/1/20/1458/010
EU/1/20/1458/012
EU/1/20/1458/014
EU/1/20/1458/041
EU/1/20/1458/043

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Apiksaban Accord 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA JEDINIČNO PAKIRANJE 2,5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban Accord 2,5 mg tablete
apiksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE 5 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Apiksaban Accord 5 mg filmom obložene tablete
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Filmom obložena tableta**

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
112 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

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

EU/1/20/1458/021
EU/1/20/1458/023
EU/1/20/1458/024
EU/1/20/1458/026
EU/1/20/1458/028
EU/1/20/1458/030
EU/1/20/1458/032
EU/1/20/1458/034
EU/1/20/1458/044
EU/1/20/1458/046

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Apiksaban Accord 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA JEDINIČNA PAKIRANJA 5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban Accord 5 mg tablete
apiksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA KOJA SADRŽI BLISTERE S JEDINIČNIM DOZAMA
2,5 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban Accord 2,5 mg filmom obložene tablete
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
10 x 1 filmom obložena tableta
20 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta
168 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1458/002
EU/1/20/1458/005
EU/1/20/1458/007
EU/1/20/1458/009
EU/1/20/1458/011
EU/1/20/1458/013
EU/1/20/1458/042

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Apiksaban Accord 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTERI ILI STRIP

BLISTERI S JEDINIČNIM DOZAMA 2,5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban Accord 2,5 mg tablete
apiksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA KOJA SADRŽI BLISTERE S JEDINIČNIM DOZAMA
5 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban Accord 5 mg filmom obložene tablete
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

10 x 1 filmom obložena tableta
20 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta
168 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1458/022
EU/1/20/1458/025
EU/1/20/1458/027
EU/1/20/1458/029
EU/1/20/1458/031
EU/1/20/1458/033
EU/1/20/1458/045

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Apiksaban Accord 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTERI ILI STRIP BLISTERI S JEDINIČNIM DOZAMA 5 mg
--

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban Accord 5 mg tablete

apiksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA PAKIRANJA S BOČICOM 2,5 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Apiksaban Accord 2,5 mg filmom obložene tablete
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta
1000 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1458/015
EU/1/20/1458/016
EU/1/20/1458/017
EU/1/20/1458/018
EU/1/20/1458/019
EU/1/20/1458/020

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Apiksaban Accord 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA PAKIRANJE S BOČICOM 2,5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban Accord 2,5 mg tablete
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta
1000 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1458/015
EU/1/20/1458/016
EU/1/20/1458/017
EU/1/20/1458/018
EU/1/20/1458/019
EU/1/20/1458/020

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA PAKIRANJA S BOČICOM 5 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Apiksaban Accord 5 mg filmom obložene tablete
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta
1000 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1458/035
EU/1/20/1458/036
EU/1/20/1458/037
EU/1/20/1458/038
EU/1/20/1458/039
EU/1/20/1458/040

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Apiksaban Accord 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA PAKIRANJE S BOČICOM 5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Apiksaban Accord 5 mg tablete
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta
1000 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1458/035
EU/1/20/1458/036
EU/1/20/1458/037
EU/1/20/1458/038
EU/1/20/1458/039
EU/1/20/1458/040

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA

Apiksaban Accord (apiksaban)

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Ovu karticu uvijek nosite sa sobom

Pokažite ovu karticu svom ljekarniku, stomatologu ili drugom zdravstvenom radniku koji Vas liječi.

Liječim se antikoagulacijskim lijekom Apiksaban Accord (apiksaban) koji sprječava zgrušavanje krvi

Molimo Vas ispunite ovaj dio, ili zamolite svog liječnika da ga ispuni:

Ime i prezime:

Datum rođenja:

Indikacija:

Doza: mg dvaput na dan

Ime i prezime liječnika:

Broj telefona liječnika:

Informacije za bolesnike

- Apiksaban Accord uzimajte redovito, prema uputama. Ako propustite jednu dozu, uzmite ju čim se sjetite i nastavite prema uobičajenom rasporedu uzimanja.
- Nemojte prestati uzimati Apiksaban Accord bez razgovora s liječnikom, obzirom da imate rizik od moždanog udara ili drugih komplikacija.
- Apiksaban Accord Vam pomaže razrijediti krv. Međutim, to može povesti rizik od krvarenja.
- Znakovi i simptomi krvarenja uključuju stvaranje modrica ili krvarenje ispod kože, crno obojenu stolicu, krv u mokraći, krvarenje iz nosa, omaglicu, umor, bljedilo ili slabost, iznenadnu tešku glavobolju, iskašljavanje krvi ili povraćanje krvi.
- Ako krvarenje ne prestane samo od sebe, **odmah zatražite medicinsku pomoć.**
- Ako idete na operaciju ili bilo kakvi invazivni postupak, obavijestite svog liječnika da uzimate Apiksaban Accord.

Informacije za zdravstvene radnike

- Apiksaban Accord (apiksaban) je oralni antikoagulans, koji djeluje izravnom selektivnom inhibicijom faktora Xa.
- Apiksaban Accord može povećati rizik od krvarenja. U slučajevima jakih krvarenja, potrebno je odmah prekinuti primjenu.
- Liječenje lijekom Apiksaban Accord ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti. Kalibrirano kvantitativno određivanje sadržaja anti-faktora Xa može biti korisno u iznimnim situacijama, primjerice kod predoziranja i hitnih operacija (testovi zgrušavanja: protrombinsko vrijeme (PV), međunarodni normalizirani omjer (INR) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) se ne preporučaju) – vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka.
- Dostupan je lijek za reverziju anti-faktor Xa aktivnosti apiksabana.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Apiksaban Accord 2,5 mg filmom obložene tablete apiksaban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Apiksaban Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Apiksaban Accord
3. Kako uzimati Apiksaban Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Apiksaban Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Apiksaban Accord i za što se koristi

Apiksaban Accord sadrži djelatnu tvar apiksaban i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antikoagulantima. Ovaj lijek pomaže u sprječavanju stvaranja krvnih ugrušaka blokiranjem faktora Xa, koji je važna komponenta zgrušavanja krvi.

U odraslih se Apiksaban Accord koristi za:

- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (duboke venske tromboze) nakon operacije ugradnje umjetnog zgloba kuka ili koljena. Nakon operacije na kuku ili koljenu može postojati povećan rizik od nastanka krvnih ugrušaka u venama nogu. Zbog toga noge mogu oticati, pri čemu možete ili ne morate osjećati bol. Ako krvni ugrušak iz noge dospije u pluća, može blokirati protok krvi i prouzročiti nedostatak zraka, koji može ili ne mora biti popraćen bolovima u prsnoj koži. Opisano stanje (plućna embolija) može biti opasno po život i iziskuje hitnu medicinsku pomoć.
- sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca (fibrilacija atrijsa) u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika. Krvni ugrušci mogu se odvojiti i krvotokom doći u mozak te prouzročiti moždani udar, ili u druge organe, gdje mogu ometati normalan dotok krvi u taj organ (što se naziva i sistemskom embolijom). Moždani udar može ugroziti život i stoga iziskuje hitnu medicinsku pomoć.
- liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i u krvnim žilama pluća (plućna embolija) te u sprječavanju ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Apiksaban Accord

Nemojte uzimati Apiksaban Accord

- ako ste **alergični** na apiksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako **obilno krvarite**
- ako imate **bolest nekog tjelesnog organa** koja povećava rizik od ozbiljnog krvarenja (poput **aktivnog ili nedavnog vrijeda** na želucu ili crijevima, **nedavnog krvarenja u mozgu**)
- ako imate **bolest jetre** koja povećava rizik od krvarenja (koagulopatija jetre)
- ako **uzimate lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi** (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran ili heparin), osim kod promjene liječenja antikoagulansima, za održavanje prohodnosti venskog ili arterijskog puta heparinom (koji dobivate tim putem) ili ako je cjevčica umetnuta u Vašu krvnu žilu (kateterska ablacija) radi liječenja nepravilnih otkucaja srca (aritmija).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas:

- **povećan rizik od krvarenja**, poput:
 - **poremećaja krvarenja**, uključujući stanja koja uzrokuju smanjenu aktivnost trombocita
 - **vrlo visok krvni tlak** koji se liječenjem ne drži pod kontrolom
 - ako ste stariji od 75 godina
 - ako težite 60 kg ili manje
- **teška bolest bubrega ili ste na dijalizi**
- **postojeće ili prijašnje jetrene tegobe**
Ovaj lijek će se primjenjivati uz oprez u bolesnika koji pokazuju znakove poremećaja jetrene funkcije.
- **ako Vam je u kralježnicu uvedena cjevčica (kateter) ili ste primili injekciju u kralježnicu** (za anesteziju ili ublažavanje boli), liječnik će Vam reći da uzmete ovaj lijek 5 ili više sati nakon izvlačenja katetera
- ako imate **protetski srčani zalistak**
- ako liječnik utvrdi da Vam je krvni tlak nestabilan ili je planirano drugačije liječenje ili kirurški postupak za uklanjanje krvnog ugruška iz pluća.

Budite posebno oprezni s lijekom Apiksaban Accord

- ako znate da imate bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome svog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Ako se morate podvrgnuti kirurškom zahvatu ili postupku koji može izazvati krvarenje, liječnik će možda zatražiti da nakratko prestanete uzimati ovaj lijek. Ako niste sigurni može li zahvat izazvati krvarenje, pitajte svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Apiksaban Accord

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Apiksaban Accord, a neki drugi ih mogu umanjiti. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati Apiksaban Accord kad uzimate te lijekove i odrediti koliko Vas pažljivo treba nadzirati.

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Apiksaban Accord i povećati rizik od neželjena krvarenja:

- neki **lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija** (npr. ketokonazol itd.)
- neki **antivirusni lijekovi za liječenje HIV infekcije / SIDA-e** (npr. ritonavir)
- drugi **lijekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi** (npr. enoksaparin itd.)
- **protuupalni lijekovi ili lijekovi za ublažavanje bolova** (npr. acetilsalicilatna kiselina ili naproksen). Povećan rizik od krvarenja postoji osobito ako ste stariji od 75 godina i uzimate acetilsalicilatnu kiselinu.
- **lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka ili srčanih tegoba** (npr. diltiazem)
- **lijekovi za liječenje depresije** koji se nazivaju **inhibitorima ponovne pohrane serotonina ili inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina**

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Apiksaban Accord u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka:

- **lijekovi koji sprječavaju epilepsiju ili epileptičke napadaje** (npr. fenitoin itd.)
- **gospina trava** (biljni nadomjestak koji se koristi kod depresije)
- **lijekovi za liječenje tuberkuloze ili drugih infekcija** (npr. rifampicin)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Učinci lijeka Apiksaban Accord na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati. Ne smijete uzimati ovaj lijek ako ste trudni. Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, **odmah se javite svom liječniku.**

Nije poznato izlučuje li se Apiksaban Accord u majčino mlijeko. Dok dojite, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Preporučit će Vam da prestanete dojit ili da prestanete/ne počinjete uzimati Apiksaban Accord.

Upravljanje vozilima i strojevima

Apiksaban Accord ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

Apiksaban Accord sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

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

3. Kako uzimati Apiksaban Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Doza

Tabletu progutajte s vodom. Apiksaban Accord se može uzimati s hranom ili bez nje. Pokušajte tablete uzimati svaki dan u isto vrijeme kako biste postigli najbolji učinak liječenja.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte s liječnikom o drugim načinima uzimanja Apiksaban Accord. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili 5%-tnom otopinom glukoze u vodi ili sa sokom od jabuke ili s pireom od jabuke neposredno prije uzimanja.

Upute za drobljenje:

- Zdrobite tablete pomoću tučka i mužara ili pomoću konveksne strane žlice na tanjuru.

- Pažljivo prenesite sav prašak u odgovarajući spremnik, a zatim pomiješajte prašak s malo, npr. 30 ml (2 žlice) vode ili jedne od drugih prethodno navedenih tekućina kako biste izradili mješavinu.
- Progutajte mješavinu.
- Isperite tučak i mužar (ili žlicu i tanjur) koji ste koristili za drobljenje tablete te spremnik s malo vode ili jedne od drugih tekućina (npr. 30 ml) te progutajte tu tekućinu.

Ako je potrebno, liječnik Vam može dati zdrobljene tablete Apiksaban Accord pomiješane sa 60 ml vode ili 5%-tne otopine glukoze u vodi putem nazogastrične sonde.

Uzimajte Apiksaban Accord prema preporuci liječnika za:

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka nakon operacije ugradnje umjetnog zgloba kuka ili koljena.

Preporučena doza je jedna Apiksaban Accord 2,5 mg tableta dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Prvu tabletu trebate uzeti 12 do 24 sata nakon operacije.

Ako ste imali veliku operaciju na **kuku**, tablete ćete obično uzimati 32 do 38 dana.

Ako ste imali veliku operaciju na **koljenu**, tablete ćete obično uzimati 10 do 14 dana.

Sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika.

Preporučena doza je jedna Apiksaban Accord **5 mg** tableta dvaput na dan.

Preporučena doza je jedna Apiksaban Accord **2,5 mg** tableta dvaput na dan ako:

- imate **značajno smanjenu bubrežnu funkciju**
- **se dvije ili više od sljedećih tvrdnja odnose na Vas:**
 - Vaši krvni nalazi ukazuju na slabu bubrežnu funkciju (vrijednost kreatinina u serumu je 1,5 mg/dl (133 mikromola/l) ili više)
 - imate 80 godina ili više
 - težite 60 kg ili manje.

Preporučena doza je jedna tableta dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer. Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti liječenje.

Za liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu i krvnih ugrušaka u krvnim žilama pluća

Preporučena doza je **dvije tablete** lijeka Apiksaban Accord **5 mg** dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, primjerice, dvije ujutro i dvije navečer.

Nakon 7 dana, preporučena doza je **jedna tableta** lijeka Apiksaban Accord **5 mg** dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Za sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka nakon dovršetka 6-mjesečnog liječenja

Preporučena doza je jedna tableta lijeka Apiksaban Accord **2,5 mg** dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti liječenje.

Liječnik Vam može promijeniti liječenje antikoagulansima na sljedeći način:

- *Prelazak s lijeka Apiksaban Accord na antikoagulanse*
Prestanite uzimati Apiksaban Accord. Počnite liječenje antikoagulansom (na primjer heparinom) u vrijeme kad biste uzeli sljedeću tabletu.

- *Prelazak s antikoagulansa na Apiksaban Accord*
Prestanite uzimati antikoagulans. Počnite liječenje lijekom Apiksaban Accord u vrijeme kad biste uzeli sljedeću dozu antikoagulansa, a zatim nastavite uzimati lijek kao i dotad.
- *Prelazak s liječenja antikoagulansom koji sadrži antagonist vitamina K (npr. varfarin) na Apiksaban Accord*
Prestanite uzimati lijek koji sadrži antagonist vitamina K. Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu i reći kada trebate početi uzimati Apiksaban Accord.
- *Prelazak s lijeka Apiksaban Accord na antikoagulans koji sadrži antagonist vitamina K (npr. varfarin)*
Ako Vam liječnik kaže da morate početi uzimati lijek koji sadrži antagonist vitamina K, nastavite uzimati Apiksaban Accord još barem 2 dana nakon prve doze lijeka s antagonistom vitamina K. Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu i reći kada trebate prestati uzimati Apiksaban Accord.

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Ako Vam je potrebno normalizirati poremećene otkucaje srca postupkom koji se naziva kardioverzija, uzimajte ovaj lijek u razmacima koje je odredio liječnik kako biste spriječili stvaranje krvnih ugrušaka u krvnim žilama u mozgu i drugim krvnim žilama u tijelu.

Ako uzmete više lijeka Apiksaban Accord nego što ste trebali

Ako ste uzeli više od propisane doze ovog lijeka, **odmah se obratite svom liječniku**. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, čak i ako u njemu nema više nijedne tablete.

Ako uzmete više lijeka Apiksaban Accord nego što ste trebali, može postojati povećan rizik od krvarenja. Ako dođe do krvarenja, možda će biti potreban kirurški zahvat, transfuzija krvi ili druge vrste liječenja kojima se može poništiti blokirajući učinak lijeka Apiksaban Accord na faktor Xa.

Ako ste zaboravili uzeti Apiksaban Accord

- Uzmite dozu čim se sjetite i:
 - uzmite sljedeću dozu lijeka Apiksaban Accord u uobičajeno vrijeme
 - nastavite uzimati lijek kao i dotad.

Ako niste sigurni što učiniti ili ako ste propustili više od jedne doze, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako prestanete uzimati Apiksaban Accord

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom zbog mogućeg povišenja rizika od nastanka krvnog ugruška u slučaju preranog prekidanja liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Apiksaban Accord se može propisati za tri različita zdravstvena stanja. Poznate nuspojave i njihova učestalost mogu biti različite za svako od tih stanja, pa se u nastavku navode odvojeno za svako pojedinačno stanje. Za ta je stanja najčešća nuspojava ovog lijeka krvarenje, koje može ugroziti život i stoga iziskuje hitnu medicinsku pomoć.

Sljedeće nuspojave mogu nastupiti ako Apiksaban Accord uzimate za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka nakon operacije ugradnje umjetnog zgloba kuka ili koljena.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Anemija koja može izazvati umor ili bljedoću
- Krvarenje koje uključuje:
 - nastanak modrica i oticanje
- Mučnina

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Smanjen broj trombocita u krvi (može utjecati na zgrušavanje)
- Krvarenje:
 - nakon operacije, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
 - u želucu, crijevima ili svijetla/crvena krv u stolici
 - krv u mokraći
 - iz nosa
 - iz vagine
- Nizak krvni tlak zbog kojega možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili Vam srce može početi ubrzano kucati
- Krvna slika može pokazati:
 - poremećaj funkcije jetre
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti bilirubina, koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica i zbog kojeg koža i oči mogu poprimiti žutu boju.
- Svrbež

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. **Morate se odmah javiti svom liječniku** ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.
- Krvarenje:
 - u mišiću
 - u očima
 - iz desni i krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - iz završnog dijela debelog crijeva
- Gubitak kose

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Krvarenje:
 - u mozgu ili kralježnici
 - u plućima ili grlu
 - u ustima
 - u trbuh ili u prostor iza trbušne šupljine
 - iz hemoroida
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*).
- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica.

Sljedeće nuspojave mogu se pojaviti ako se Apiksaban Accord uzima za sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca kod kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvarenje, uključujući:
 - u očima
 - u želucu ili crijevima
 - iz završnog dijela debelog crijeva
 - krv u mokraći
 - iz nosa
 - iz desni
 - nastanak modrica i oticanje
- Anemija koja može izazvati umor ili bljedoću
- Nizak krvni tlak zbog kojega možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili Vam srce može početi ubrzano kucati
- Mučnina
- Krvna slika koja može pokazati:
 - povišenje gama-glutamyltransferaze (GGT-a)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Krvarenje:
 - u mozgu ili kralježnici
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - u trbuhu ili iz vagine
 - svijetla/crvena krv u stolici
 - krvarenje nakon operacije, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
 - iz hemoroida
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
- Smanjen broj trombocita u krvi (može utjecati na zgrušavanje)
- Krvna slika može pokazati:
 - poremećaj funkcije jetre
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti bilirubina, koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica i zbog kojeg koža i oči mogu poprimiti žutu boju
- kožni osip
- svrbež
- gubitak kose
- alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. **Morate se odmah javiti svom liječniku** ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Krvarenje:
 - u plućima ili grlu
 - u prostoru iza trbušne šupljine
 - u mišić

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene bljeđim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*).
- **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)** Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica.

Sljedeće nuspojave mogu nastupiti ako Apiksaban Accord uzimate za liječenje ili sprječavanje

ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u venama nogu i krvnih ugrušaka u krvnim žilama pluća.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvarenje koje uključuje:
 - iz nosa
 - iz desni
 - krv u mokraći
 - nastanak modrica i oticanje
 - u želucu, crijevima, iz završnog dijela debelog crijeva
 - u ustima
 - iz vagine
- Anemija koja može izazvati umor ili bljedoću
- Smanjen broj trombocita u krvi (može utjecati na zgrušavanje)
- Mučnina
- Kožni osip
- Krvna slika može pokazati:
 - povišenje gama-glutamilttransferaze (GGT-a) ili alanin aminotransferaze (ALT-a)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Nizak krvni tlak zbog kojega možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili Vam srce može početi ubrzano kucati
- Krvarenje:
 - u očima
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - svijetla/crvena krv u stolici
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
 - krvarenje nakon operacije, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
 - iz hemoroida
 - u mišić
- Svrbež
- Gubitak kose
- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. **Morate se odmah javiti svom liječniku** ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.
- Krvna slika može pokazati:
 - poremećaj funkcije jetre
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti bilirubina, koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica i zbog kojeg koža i oči mogu poprimiti žutu boju.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Krvarenje :
 - u mozgu ili kralježnici
 - u plućima

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Krvarenje:
 - u trbuh ili u prostor iza trbušne šupljine
- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*).
- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Apiksaban Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Apiksaban Accord sadrži

- Djelatna tvar je apiksaban. Jedna tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: **laktoza (vidjeti dio 2)**, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat
 - Film ovojnice: **laktoza hidrat (vidjeti dio 2)**, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), triacetin, žuti željezov oksid (E172)

Kako Apiksaban Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta žute boje, promjera približno 6,00 mm, s utisnutom oznakom „IU1“ s jedne strane i bez oznake s druge strane.

PVC/PVdC-aluminij blisteri dostupni su u veličinama od 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 i 200 filmom obloženih tableta.

PVC/PVdC-aluminij blisteri dostupni su u perforiranim blisterima s jediničnim dozama sa 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 i 168 x 1 filmom obloženom tabletom.

HDPE bočica s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu/kontinuiranim navojem koja sadrži 60, 100, 168, 180, 200 i 1000 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kartica s upozorenjima za bolesnika: rukovanje informacijama

U pakiranju lijeka Apiksaban Accord, zajedno s uputom o lijeku, nalazi se Kartica s upozorenjima za bolesnika ili će Vam liječnik dati sličnu karticu.

Kartica s upozorenjima za bolesnika navodi informacije koje će Vama biti korisne, a druge liječnike će upozoriti da uzimate Apiksaban Accord. **Karticu trebate uvijek imati sa sobom.**

1. Uzmite karticu

2. Izdvojite karticu na Vašem jeziku (radnju olakšavaju perforirani rubovi)
3. Ispunite sljedeće dijelove ili zamolite liječnika da to učini:
 - Ime i prezime:
 - Datum rođenja:
 - Indikacija:
 - Doza:mg dvaput na dan
 - Ime i prezime liječnika:
 - Telefonski broj liječnika:
4. Presavijte karticu i nosite je uvijek sa sobom

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

Proizvođač

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Španjolska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice,
Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Grčka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Apiksaban Accord 5 mg filmom obložene tablete apiksaban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Apiksaban Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Apiksaban Accord
3. Kako uzimati Apiksaban Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Apiksaban Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Apiksaban Accord i za što se koristi

Apiksaban Accord sadrži djelatnu tvar apiksaban i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antikoagulansima. Ovaj lijek pomaže u sprječavanju stvaranja krvnih ugrušaka blokiranjem faktora Xa, koji je važna komponenta zgrušavanja krvi.

U odraslih se Apiksaban Accord koristi:

- za sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca (fibrilacija atrijsa) u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika. Krvni ugrušci mogu se odvojiti i krvotokom doći u mozak te prouzročiti moždani udar ili u druge organe gdje mogu ometati normalan dotok krvi u taj organ (što se naziva i sistemskom embolijom). Moždani udar može ugroziti život i stoga iziskuje hitnu medicinsku pomoć
- u liječenju krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i u krvnim žilama pluća (plućna embolija) te u sprječavanju ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Apiksaban Accord

Nemojte uzimati Apiksaban Accord

- **ako ste alergični** na apiksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako obilno krvarite**
- ako imate **bolest nekog tjelesnog organa** koja povećava rizik od ozbiljnog krvarenja (poput **aktivnog ili nedavnog vrieda** na želucu ili crijevima, **nedavnog krvarenja u mozgu**)
- ako imate **bolest jetre** koja povećava rizik od krvarenja (koagulopatija jetre)
- ako **uzimate lijekove koji sprječavaju zgrušavanje krvi** (npr., varfarin, rivaroksaban, dabigatran ili heparin), osim kod promjene liječenja antikoagulansima, za održavanje prohodnosti venskog ili arterijskog puta heparinom (koji dobivate tim putem) ili ako je cjevčica umetnuta u Vašu krvnu žilu (kateterska ablacija) radi liječenja nepravilnih otkucaja srca (aritmija).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete ovaj lijek ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas:

- **povećan rizik od krvarenja**, poput:
 - **poremećaja krvarenja**, uključujući stanja koja uzrokuju smanjenu aktivnost trombocita
 - **vrlo visok krvni tlak** koji se liječenjem ne drži pod kontrolom
 - ako ste stariji od 75 godina
 - ako težite 60 kg ili manje
- **teška bolest bubrega ili ste na dijalizi**
- **postojeće ili prijašnje jetrene tegobe**
Ovaj lijek će se primjenjivati uz oprez u bolesnika koji pokazuju znakove poremećaja jetrene funkcije
- ako imate **protetski srčani zalistak**
- ako liječnik utvrdi da Vam je krvni tlak nestabilan ili je planirano drugačije liječenje ili kirurški postupak za uklanjanje krvnog ugruška iz pluća.

Ako se morate podvrgnuti kirurškom zahvatu ili postupku koji može izazvati krvarenje, liječnik će možda zatražiti da nakratko prestanete uzimati ovaj lijek. Ako niste sigurni može li zahvat izazvati krvarenje, pitajte svog liječnika.

Budite posebno oprezni s lijekom Apiksabin Accord

- ako znate da imate bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome svog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Apiksaban Accord

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Apiksaban Accord, a neki drugi ih mogu umanjiti. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati Apiksaban Accord kad uzimate te lijekove i odrediti koliko Vas pažljivo treba nadzirati.

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Apiksaban Accord i povećati rizik od neželjena krvarenja:

- neki **lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija** (npr. ketokonazol itd.)
- neki **antivirusni lijekovi za liječenje HIV infekcije / SIDA-e** (npr. ritonavir)
- drugi **lijekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi** (npr. enoksaparin itd.)
- **protuupalni lijekovi ili lijekovi za ublažavanje bolova** (npr. acetilsalicilatna kiselina ili naproksen). Povećan rizik od krvarenja postoji osobito ako ste stariji od 75 godina i uzimate acetilsalicilatnu kiselinu.
- **lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka ili srčanih tegoba** (npr. diltiazem)
- **lijekovi za liječenje depresije** koji se nazivaju **inhibitorima ponovne pohrane serotonina ili inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina**

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Apiksaban Accord u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka:

- **lijekovi koji sprječavaju epilepsiju ili epileptičke napadaje** (npr. fenitoin itd.)

- **gospina trava** (biljni nadomjestak koji se koristi kod depresije)
- **lijekovi za liječenje tuberkuloze ili drugih infekcija** (npr. rifampicin)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Učinci lijeka Apiksaban Accord na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati. Ne smijete uzimati ovaj lijek ako ste trudni. Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, **odmah se javite svom liječniku.**

Nije poznato izlučuje li se Apiksaban Accord u majčino mlijeko. Dok dojite, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Preporučit će Vam da prestanete dojiti ili da prestanete/ne počinjete uzimati ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Apiksaban Accord ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

Apiksaban Accord sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

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

3. Kako uzimati Apiksaban Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Doza

Tabletu progutajte s vodom. Apiksaban Accord se može uzimati s hranom ili bez nje. Pokušajte tablete uzimati svaki dan u isto vrijeme kako biste postigli najbolji učinak liječenja.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte s liječnikom o drugim načinima uzimanja Apiksaban Accorda. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili 5%-tnom otopinom glukoze u vodi ili sa sokom od jabuke ili s pireom od jabuke neposredno prije uzimanja.

Upute za drobljenje:

- Zdrobite tablete pomoću tučka i mužara ili pomoću konveksne strane žlice na tanjuru.
- Pažljivo prenesite sav prašak u odgovarajući spremnik, a zatim pomiješajte prašak s malo, npr. 30 ml (2 žlice) vode ili jedne od drugih prethodno navedenih tekućina kako biste izradili mješavinu.
- Progutajte mješavinu.
- Isperite tučak i mužar (ili žlicu i tanjur) koji ste koristili za drobljenje tablete te spremnik s malo vode ili jedne od drugih tekućina (npr. 30 ml) te progutajte tu tekućinu.

Ako je potrebno, liječnik vam može dati zdrobljene tablete Apiksaban Accord pomiješane sa 60 ml vode ili 5% -tne otopine glukoze u vodi putem nazogastrične sonde.

Uzimajte Apiksaban Accord prema preporuci liječnika za:

Sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika.

Preporučena doza je jedna Apiksaban Accord **5 mg** tableta dvaput na dan.

Preporučena doza je jedna Apiksaban Accord **2,5 mg** tableta dvaput na dan ako:

- imate **značajno smanjenu bubrežnu funkciju**
- **se dvije ili više od sljedećih tvrdnja odnose na Vas:**
 - Vaši krvni nalazi ukazuju na slabu bubrežnu funkciju (vrijednost kreatinina u serumu je 1,5 mg/dl (133 mikromola/l) ili više)
 - imate 80 godina ili više
 - težite 60 kg ili manje.

Preporučena doza je jedna tableta dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti liječenje.

Za liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu i krvnih ugrušaka u krvnim žilama pluća

Preporučena doza je **dvije tablete** lijeka Apiksaban Accord **5 mg** dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, primjerice, dvije ujutro i dvije navečer.

Nakon 7 dana, preporučena doza je **jedna tableta** lijeka Apiksaban Accord **5 mg** dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Za sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka nakon dovršetka 6-mjesečnog liječenja

Preporučena doza je jedna tableta lijeka Apiksaban Accord **2,5 mg** dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti liječenje.

Liječnik Vam može promijeniti liječenje antikoagulansima na sljedeći način:

- *Prelazak s lijeka Apiksaban Accord na antikoagulanse*
Prestanite uzimati Apiksaban Accord. Počnite liječenje antikoagulansom (na primjer heparinom) u vrijeme kad biste uzeli sljedeću tabletu lijeka Apiksaban Accord.
- *Prelazak s antikoagulansa na Apiksaban Accord*
Prestanite uzimati antikoagulans. Počnite liječenje lijekom Apiksaban Accord u vrijeme kad biste uzeli sljedeću dozu antikoagulansa, a zatim nastavite uzimati lijek kao i dotad.
- *Prelazak s liječenja antikoagulansom koji sadrži antagonist vitamina K (npr. varfarin) na Apiksaban Accord*
Prestanite uzimati lijek koji sadrži antagonist vitamina K. Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu i reći kada trebate početi uzimati Apiksaban Accord.
- *Prelazak s lijeka Apiksaban Accord na antikoagulans koji sadrži antagonist vitamina K (npr. varfarin)*
Ako Vam liječnik kaže da morate početi uzimati lijek koji sadrži antagonist vitamina K, nastavite uzimati Apiksaban Accord još barem 2 dana nakon prve doze lijeka s antagonistom vitamina K. Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu i reći kada trebate prestati uzimati Apiksaban Accord.

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Ako Vam je potrebno normalizirati poremećene otkucaje srca postupkom koji se naziva kardioverzija, uzimajte ovaj lijek u razmacima koje je odredio liječnik kako biste spriječili stvaranje krvnih ugrušaka u krvnim žilama u mozgu i drugim krvnim žilama u tijelu.

Ako uzmete više lijeka Apiksaban Accord nego što ste trebali

Ako ste uzeli više od propisane doze lijeka Apiksaban Accord, **odmah se obratite svom liječniku**. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, čak i ako u njemu nema više nijedne tablete.

Ako uzmete više lijeka Apiksaban Accord nego što ste trebali, može postojati povećan rizik od krvarenja. Ako dođe do krvarenja, možda će biti potreban kirurški zahvat, transfuzija krvi ili druge vrste liječenja kojima se može poništiti blokirajući učinak lijeka Apiksaban Accord na faktor Xa.

Ako zaboravite uzeti Apiksaban Accord

- Uzmite propuštenu dozu čim se sjetite i:
 - uzmite sljedeću dozu lijeka Apiksaban Accord u uobičajeno vrijeme
 - nastavite uzimati lijek kao i dotad.

Ako niste sigurni što učiniti ili ako ste propustili više od jedne doze, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako prestanete uzimati Apiksaban Accord

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom zbog mogućeg povišenja rizika od nastanka krvnog ugruška u slučaju preranog prekidanja liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Apiksaban Accord se može davati za različita medicinska stanja. Za ta medicinska stanja, najčešća opća nuspojava ovog lijeka je krvarenje, koje može ugroziti život i iziskuje hitnu medicinsku pomoć.

Sljedeće nuspojave mogu nastupiti ako Apiksaban Accord uzimate za sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvarenje koje uključuje:
 - u oči
 - u želucu ili crijevima
 - iz završnog dijela debelog crijeva
 - krv u mokraći
 - iz nosa
 - iz desni
 - nastanak modrica i oticanje
- Anemija koja može izazvati umor ili bljedocu
- Nizak krvni tlak zbog kojeg možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili Vam srce može početi ubrzano kucati
- Mučnina
- Krvna slika može pokazati:
 - povišenje gama-glutamilttransferaze (GGT-a)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Krvarenje:

- u mozgu ili kralježnici
- u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
- u trbuh ili iz vagine
- svijetla/crvena krv u stolici
- krvarenje nakon operacije, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
- iz hemoroida
- pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
- Smanjen broj trombocita u krvi (može utjecati na zgrušavanje)
- Krvna slika može pokazati:
 - poremećaj funkcije jetre
 - poremećaj vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti bilirubina, koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica i zbog kojeg koža i oči mogu poprimiti žutu boju
- Kožni osip
- Svrbež
- Gubitak kose
- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. **Morate se odmah javiti svom liječniku** ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Krvarenje:
 - u plućima ili grlu
 - u prostor iza trbušne šupljine
 - u mišić

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene bljeđim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica.

Sljedeće nuspojave mogu nastupiti ako Apiksaban Accord uzimate za liječenje ili sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u venama nogu i krvnih ugrušaka u krvnim žilama pluća.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvarenje koje uključuje:
 - iz nosa
 - iz desni
 - krv u mokraći
 - nastanak modrica i oticanje
 - u želucu, crijevima, iz završnog dijela debelog crijeva
 - u ustima
 - iz vagine
- Anemija koja može izazvati umor ili bljedoću
- Smanjen broj trombocita u krvi (može utjecati na zgrušavanje)
- Mučnina
- Kožni osip
- Krvna slika može pokazati:
 - povišenje gama-glutamilttransferaze (GGT-a) ili alanin aminotransferaze (ALT-a)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Nizak krvni tlak zbog kojega možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili Vam srce može početi ubrzano kucati
- Krvarenje:
 - u očima
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - svijetla/crvena krv u stolici
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
 - krvarenje nakon operacije, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
 - iz hemoroida
 - u mišić
- Svrbež
- Gubitak kose
- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. **Morate se odmah javiti svom liječniku** ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.
- Krvna slika može pokazati:
 - poremećaj funkcije jetre
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti bilirubina, koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica i zbog kojeg koža i oči mogu poprimiti žutu boju.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Krvarenje:
 - u mozgu ili kralježnici
 - u plućima

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Krvarenje:
 - u trbuh ili u prostor iza trbušne šupljine
- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*).
- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Apiksaban Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Apiksaban Accord sadrži

- Djelatna tvar je apiksaban. Jedna tableta sadrži 5 mg apiksabana.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: **laktoza (vidjeti dio 2)**, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat
 - Film ovojnice: **laktoza hidrat (vidjeti dio 2)**, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), triacetin, žuti željezov oksid (E172)

Kako Apiksaban Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta ružičaste boje, duljine približno 9,8 mm i širine približno 5,2 mm, s utisnutom oznakom „IU2“ s jedne strane i bez oznake s druge strane.

PVC/PVdC-aluminij blisteri dostupni su u veličinama od 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 i 200 filmom obloženih tableta.

PVC/PVdC-aluminij blisteri dostupni su u perforiranim blisterima s jediničnim dozama sa 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 i 168 x 1 filmom obloženom tabletom.

HDPE bočica s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu/kontinuiranim navojem koja sadrži 60, 100, 168, 180, 200 i 1000 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kartica s upozorenjima za bolesnika: rukovanje informacijama

U pakiranju lijeka Apiksaban Accord zajedno s uputom o lijeku nalazi se Kartica s upozorenjima za bolesnika ili će Vam liječnik dati sličnu karticu.

Kartica s upozorenjima za bolesnika navodi informacije koje će Vama biti korisne, a druge liječnike će upozoriti da uzimate Apiksaban Accord. **Karticu trebate uvijek imati sa sobom.**

1. Uzmite karticu
2. Izdvojite karticu na Vašem jeziku (radnju olakšavaju perforirani rubovi)
3. Ispunite sljedeće dijelove ili zamolite liječnika da to učini:
 - Ime i prezime:
 - Datum rođenja:
 - Indikacija:
 - Doza:mg dvaput na dan
 - Ime i prezime liječnika:
 - Telefonski broj liječnika:
4. Presavijte karticu i nosite je uvijek sa sobom

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

Proizvođač

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Španjolska

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pbianice,
Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Grčka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>