

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voziberin 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține Fiecare comprimat filmat a 5 mg conține lactoză monohidrat 103 mg (a se vedea cap. 4.4)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate rotunde (aproximativ 10x5 mm), de culoare roz, biconvexe, marcate cu “M” pe o față și cu “5” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor (AIT) anterior; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (Clasificarea NYHA, clasa $\geq$ II).

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și a EP recurente la adulți (vezi pct. 4.4 pentru informații referitoare la pacienții cu EP instabili hemodinamic).

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Prevenția accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială nonvalvulară (FANV)

Doza recomandată de apixaban este de 5 mg administrată oral de două ori pe zi.

Reducerea dozei

Doza recomandată de apixaban este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu FANV și cu cel puțin două din următoarele caracteristici: vârsta ≥ 80 ani, greutatea corporală ≤ 60 kg sau creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoli/l).

Tratamentul trebuie continuat pe termen lung.

Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenția TVP și a EP recurente (tETV) la adulți

Doza recomandată de apixaban pentru tratamentul TVP acute și tratamentul EP este de 10 mg administrată pe cale orală de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată de 5 mg pe cale orală de două ori pe zi. Conform ghidurilor medicale curente, tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie să aibă în vedere factorii de risc temporari (cum sunt intervenții chirurgicale recente, traumatisme, imobilizare).

Doza recomandată de apixaban pentru prevenirea TVP și EP recurente este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi. În cazul în care este indicată prevenirea TVP și EP recurente, administrarea dozei de 2,5 mg de două ori pe zi trebuie începută după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni cu apixaban 5 mg de două ori pe zi sau cu un alt anticoagulant, așa cum se indică în Tabelul 1 de mai jos (vezi și pct. 5.1).

Tabelul 1: Doza recomandată (TVP)

	Mod de administrare	Doza zilnică maximă
Tratamentul TVP sau al EP	10 mg de două ori pe zi în primele 7 zile	20 mg
	urmate de 5 mg de două ori pe zi	10 mg
Prevenția TVP și/sau a EP recurente după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni pentru TVP sau EP	2,5 mg de două ori pe zi	5 mg

Durata întregului tratament trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul de sângerare (vezi pct. 4.4).

Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți

Tratamentul cu Apixaban la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant inițial parenteral (vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu apixaban la copii și adolescenți se bazează pe stabilirea dozei în funcție de greutatea corporală. Doza recomandată de apixaban la copii și adolescenți cu o greutate ≥ 35 kg este prezentată în Tabelul 2.

Tabel 2: Recomandarea dozei pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu greutatea ≥ 35 kg

	Zilele 1-7		Ziua 8 și următoarele	
Greutatea corporală (kg)	Schema de administrare	Doza zilnică maximă	Schema de administrare	Doza zilnică maximă
≥ 35	10 mg de două ori pe zi	20 mg	5 mg de două ori pe zi	10 mg

Pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea < 35 kg, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru apixaban granule ambalate în capsule care trebuie deschise și apixaban granule drajefiate în plicuri.

Pe baza ghidurilor de tratament pentru TEV la copii și adolescenți, întreaga durată a tratamentului trebuie individualizată după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului și a riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

Omiterea dozei la pacienții adulți, copii și adolescenți

O doză de dimineață omisă trebuie luată imediat când pacientul observă, și poate fi luată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate fi luată numai în aceeași seară, pacientul nu trebuie să ia două doze în dimineața următoare. În ziua următoare pacientul trebuie să continue să ia doza obișnuită de două ori pe zi, conform recomandărilor pentru ziua următoare.

Schimbarea tratamentului

Schimbarea tratamentului de la anticoagulate parenterale la Voziberin (și viceversa) poate fi făcută când trebuie luată următoarea doză programată (vezi pct. 4.5). Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Voziberin

La trecerea pacienților de la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Voziberin, trebuie oprită terapia cu warfarină sau altă AVK și inițiat tratamentul cu Voziberin atunci când INR (raportul internațional normalizat) este < 2.

Schimbarea tratamentului de la Voziberin la AVK

La trecerea pacienților de la tratamentul cu Voziberin la tratamentul cu AVK, administrarea Voziberin trebuie continuată pe o perioadă de cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu AVK. După 2 zile de administrare concomitentă a tratamentului cu Voziberin și AVK, trebuie măsurată valoarea INR înainte de următoarea doză programată de Voziberin. Administrarea concomitentă a tratamentului cu Voziberin și cu AVK trebuie continuată până când INR este ≥ 2.

Vârstnici

tETV – Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

FANV – Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite criteriile pentru reducerea dozei (vezi Reducerea dozei la începutul pct. 4.2).

Insuficiență renală

Pacienți adulți

La pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară sau moderată se aplică următoarele recomandări:

- pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și cu

creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg, este necesară o reducere a dozelor, (a se vedea mai sus despre Reducerea dozei). În lipsa altor criterii pentru reducerea dozelor (vârsta, greutate corporală), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.4 și 5.2):

- pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), apixaban trebuie utilizat cu precauție;
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienții trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi.

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Pe baza datelor la adulți și a datelor limitate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2), nu este necesară ajustarea dozei la copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Voziberin este contraindicat la pacienții adulți cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasificare Child-Pugh clasa A sau B). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu sunt necesare ajustări ale dozelor (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice alanin-aminotransferază (ALT)/aspartat-aminotransferază (AST) $> 2 \times$ LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, Voziberin trebuie utilizat cu prudență la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu Voziberin, trebuie efectuate testele funcției hepatice.

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Greutate corporală

tETV – Nu este necesară ajustarea dozelor la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

FANV – Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite criteriile pentru reducerea dozei (vezi *Reducerea dozei* la începutul pct. 4.2).

Administrarea Apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă crescut în trepte în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

Sex

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Pacienți supuși ablației prin cateter (FANV)

Pacienții pot continua tratamentul cu apixaban în timpul efectuării ablației prin cateter (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Pacienți supuși cardioversiei

Tratamentul cu apixaban poate fi început sau continuat la pacienții adulți cu FANV care pot necesita cardioversie.

La pacienții fără tratament anterior cu anticoagulate, trebuie avută în vedere excluderea prezenței unui tromb atrial stâng, utilizând o abordare ghidată imagistic (de exemplu, ecocardiografie transesofagiană [ETE] sau scanare prin tomografie computerizată [CT]) înainte de cardioversie, în conformitate cu ghidurile medicale curente.

Pentru pacienții care încep tratamentul cu apixaban, trebuie administrată doza de 5 mg, de două ori pe zi, timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1). Schema terapeutică trebuie redusă la 2,5 mg apixaban administrat de două ori pe zi timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei (vezi pct. de mai sus *Reducerea dozei și Insuficiență renală*).

Dacă este necesară cardioversia înainte să poată fi administrate 5 doze de apixaban, trebuie administrată o doză de încărcare de 10 mg, urmată de 5 mg de două ori pe zi. Schema terapeutică trebuie redusă la o doză de încărcare de 5 mg, urmată de 2,5 mg de două ori pe zi dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei (vezi punctele de mai sus *Reducerea dozei și Insuficiență renală*). Administrarea dozei de încărcare trebuie făcută cu cel puțin 2 ore înainte de cardioversie (vezi pct. 5.1).

Pentru toți pacienții supuși cardioversiei, înainte de cardioversie trebuie confirmat că pacientul a luat apixaban așa cum a fost prescris. Deciziile de inițiere și durata tratamentului trebuie să uremeze recomandările curente din ghidul pentru tratamentul anticoagulant la pacienții supuși cardioversiei.

Pacienți cu FANV și sindrom coronarian acut (SCA) și/sau intervenție coronariană percutanată (PCI)

Există o experiență limitată cu privire la tratamentul cu apixaban la doza recomandată pentru pacienții cu FANV atunci când este utilizat în asociere cu agenți antiplachetari la pacienții cu SCA și/sau care suferă de ICP după ce se obține hemostaza (vezi pct. 4.4, 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea apixaban la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani nu au fost stabilite în alte indicații decât tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurentă. Nu sunt disponibile date la nou-născuți și pentru alte indicații (vezi și pct. 5.1). Prin urmare, apixaban nu este recomandat pentru utilizare la nou-născuți și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani în alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea TEV recurentă.

Siguranța și eficacitatea apixaban la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite pentru indicația de prevenire a tromboembolismului. Datele disponibile în prezent privind prevenirea tromboembolismului sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare la adulți și la copii și adolescenți

Administrare orală

Voziberin trebuie înghițit cu apă, cu sau fără alimente.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Voziberin pot fi zdrobite și dizolvate în apă, în soluție de glucoză 5% , în suc de mere sau amestecate cu piure de mere și administrate imediat pe cale orală (vezi pct. 5.2). Alternativ, comprimatele de Voziberin pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau soluție de glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică (vezi pct. 5.2).

Comprimatele de Voziberin zdrobite sunt stabile în apă, dextroză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sângerare activă semnificativă clinic.
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 5.2).
- Leziune sau afecțiune dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale.
- Tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparină nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, dalteparină etc.), derivate de heparină (fondaparinux, etc.), anticoagulante orale (warfarină, rivaroxaban, dabigatran etexilat, etc.), cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant (vezi pct. 4.2), în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau atunci când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de hemoragie

Ca și în cazul altor anticoagulante, pacienții care iau Voziberin trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de sângerare. Este recomandat să fie utilizat cu precauție în afecțiuni cu risc crescut de hemoragie. Administrarea Voziberin trebuie întreruptă dacă apare hemoragie severă (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Cu toate că tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la apixaban poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență (vezi pct. 5.1).

Un agent de inversare specific (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixabanului este disponibil pentru adulți. Cu toate acestea, siguranța și eficacitatea acestuia nu au fost stabilite la copii și adolescenți (a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului andexanet alfa). Se poate lua în considerare transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate complexe de protrombină (PCC) sau factorul VIIa recombinant. Cu toate acestea, nu există experiență clinică cu utilizarea produselor PCC cu 4 factori pentru a inversa sângerarea la copii și adulți care au primit apixaban.

Interacțiunea cu alte medicamente care afectează hemostaza

Din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a apixaban cu medicamente antiplachetare crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.5).

Este necesară prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) sau

medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic.

După o intervenție chirurgicală, nu se recomandă administrarea concomitentă cu apixaban a altor inhibitori ai agregării plachetare (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu fibrilație atrială și afecțiuni care necesită tratament antiplachetar unic sau dual, trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiilor potențiale comparativ cu riscurile potențiale înainte de asocierea acestui tratament cu apixaban

Într-un studiu clinic la pacienți adulți cu fibrilație atrială, utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic (AAS) a crescut riscul de sângerare majoră la apixaban de la 1,8% pe an la 3,4% pe an și a crescut riscul de sângerare la warfarină de la 2,7% pe an la 4,6% pe an. În acest studiu clinic, a fost înregistrată o utilizare limitată (2,1%) a tratamentului antiplachetar dual concomitant (a se vedea cap. 5.1).

Un studiu clinic a inclus pacienți cu fibrilație atrială cu SCA și/sau supuși PCI și o perioadă planificată de tratament cu un inhibitor P2Y₁₂, cu sau fără AAS și anticoagulant oral (fie apixaban, fie AVK) timp de 6 luni. Utilizarea concomitentă a AAS a crescut riscul de sângerare majoră ISTH (Societatea Internațională pentru Tromboză și Hemostază) sau CRNM (Clinically Relevant Non-Major) la subiecții tratați cu apixaban de la 16,4% pe an la 33,1% pe an (vezi pct. 5.1).

Într-un studiu clinic la pacienți cu risc crescut post sindrom coronarian acut fără fibrilație atrială, caracterizați prin multiple comorbidități cardiace și non-cardiace, care au fost tratați cu AAS sau o combinație de AAS și clopidogrel, a fost raportată o creștere semnificativă a riscului de sângerare majoră conform ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) în cazul apixaban (5,13% pe an) comparativ cu placebo (2,04% pe an).

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente hemoragice importante clinic la cei 12 copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS ≤ 165 mg pe zi.

Utilizarea medicamentelor trombolitice în tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut

Există o experiență foarte limitată legată de utilizarea medicamentelor trombolitice în tratamentul accidentului vascular cerebral ischemic acut la pacienții la care s-a administrat apixaban.

Pacienții cu proteze valvulare cardiace

Siguranța și eficacitatea apixaban la pacienții cu proteze valvulare cardiace, cu sau fără fibrilație atrială, nu au fost studiate. Prin urmare, utilizarea nu este recomandată în aceste situații.

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu valve cardiace protetice; prin urmare, utilizarea apixaban nu este recomandată.

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulantele orale cu acțiune directă (AOAD), incluzând apixaban, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticați cu sindrom antifosfolipidic. În special la pacienții care sunt cu teste triplu pozitive (la anticoagulant lupic, anticorpi anticardiolipinici și anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu frecvențe mai mari ale evenimentelor trombotice recurente, comparativ cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K.

Intervențiile chirurgicale și procedurile invazive

Administrarea tratamentului cu apixaban trebuie întreruptă cu cel puțin 48 ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau înainte de proceduri invazive cu risc de sângerare moderat sau crescut. Acestea includ intervențiile în care nu poate fi exclusă probabilitatea unei sângerări semnificative clinic sau în care riscul de sângerare ar fi inacceptabil.

Administrarea tratamentului cu apixaban trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de proceduri invazive cu risc scăzut de sângerare. Acestea includ intervențiile în care este de așteptat ca orice sângerare care apare să fie minimă, să nu fie critică din punct de vedere al localizării sau să fie ușor de controlat.

Dacă intervențiile chirurgicale sau procedurile invazive nu pot fi amânate, trebuie luate precauții adecvate, care să țină cont de riscul crescut de sângerare. Acest risc de sângerare trebuie evaluat față de gradul de urgență al intervenției.

Administrarea Voziberin trebuie reluată cât mai repede posibil după procedura invazivă sau intervenția chirurgicală atunci când situația clinică permite acest lucru și când a fost stabilită o hemostază adecvată (pentru cardioversie, vezi pct. 4.2).

Pentru pacienții supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială, tratamentul cu apixaban nu trebuie să fie întrerupt (vezi pct. 4.2, 4.3, și 4.5).

Întreruperea temporară

Întreruperea administrării medicamentelor anticoagulante, inclusiv a apixaban, din cauza sângerărilor active, a intervențiilor chirurgicale electivă sau a procedurilor invazive plasează pacienții la risc crescut de tromboză. Trebuie evitate întreruperile tratamentului, iar în cazul în care anticoagularea cu apixaban trebuie întreruptă temporar, din orice motiv, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.

Anestezia sau puncția spinală/epidurală

Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții aflați sub tratament cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă risc de apariție a hematoamelor spinale sau epidurale care pot determina paralizii pe termen lung sau permanente. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin montarea postoperatorie a cateterelor epidurale sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Cateterele epidurale sau intratecale trebuie îndepărtate cu cel puțin 5 ore înainte de administrarea primei doze de apixaban. Riscul poate fi de asemenea crescut de puncțiile traumatizante sau repetate epidurale sau spinale. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru apariția semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu amorțeală sau stare de slăbiciune a picioarelor, disfuncții ale vezicii urinare sau intestinului). Dacă tulburările neurologice sunt semnificative, diagnosticul și tratamentul de urgență sunt necesare. Înaintea puncției spinale/epidurale medicul trebuie să evalueze beneficiul potențial față de riscul potențial la pacienții aflați sub tratament anticoagulant sau la cei care urmează să primească tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie.

Nu există experiență clinică privind utilizarea apixaban și montarea cateterelor intratecale sau epidurale. În cazul în care există o asemenea necesitate și în funcție de caracteristicile farmacocinetice generale ale apixaban, trebuie să existe un interval de 20-30 ore (de exemplu de 2 x timpul de înjumătățire) între ultima doză de apixaban și momentul scoaterii cateterului și trebuie omisă cel puțin o doză înainte de îndepărtarea cateterului. Următoarea doză de apixaban poate fi administrată la cel puțin 5 ore după îndepărtarea cateterului. La fel ca în cazul tuturor medicamentelor anticoagulante noi, experiența privind blocul neuroaxial este limitată și, ca urmare, este recomandată precauție maximă atunci când apixaban se utilizează în prezența acestuia.

Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau îndepărtării cateterului neuraxial la copii și adolescenți în timpul tratamentului cu apixaban. În astfel de cazuri, întrerupeți apixaban și luați în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune scurtă.

Pacienți cu EP instabil hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Apixaban nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau la care este posibil să se intervină prin tromboliză sau embolectomie pulmonară, deoarece siguranța și eficacitatea apixaban nu au fost stabilite în aceste contexte clinice.

Pacienți cu neoplasm malign în evoluție

Eficacitatea și siguranța apixaban în tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) la pacienții cu cancer în evoluție nu au fost stabilite.

Pacienți cu insuficiență renală

Adulți

Datele clinice limitate indică faptul că la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) concentrațiile plasmatiche ale apixaban sunt crescute, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min), apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului (pETV), pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienților cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) și pacienților cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg trebuie să li se administreze doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți pediatrici

Pacienții copii cu insuficiență renală severă nu au fost studiați și, prin urmare, nu trebuie să primească apixaban (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Vârstnici

Vârsta înaintată poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

De asemenea, administrarea concomitentă de apixaban și AAS trebuie utilizată cu precauție din cauza riscului potențial mai mare de sângerare.

Greutate corporală

Greutatea corporală scăzută la adulți (< 60 kg) poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

apixaban este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A sau B) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu concentrații mari ale enzimelor hepatice ALT/AST $> 2 \times$ LSVN sau valorile bilirubinei totale $\geq 1,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, Voziberin trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2). Înainte de inițierea administrării apixaban, trebuie efectuată testarea funcției hepate.

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Interacțiuni cu inhibitori ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și ai glicoproteinei P (gp-P)

Utilizarea apixaban nu este recomandată la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, ca de exemplu antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir). Aceste medicamente pot crește de 2 ori expunerea la apixaban (vezi pct. 4.5) sau mai mult în prezența factorilor adiționali care cresc expunerea la apixaban (de exemplu insuficiența renală severă).

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici atât ai CYP 3A4, cât și ai P-gp (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

Utilizarea concomitentă a apixaban cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate conduce la o reducere de aproximativ 50% a expunerii la apixaban. Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu fibrilație atrială, au fost observate eficacitate scăzută și un risc mai mare de sângerare la administrarea apixaban concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P, comparativ cu utilizarea apixaban în monoterapie. La pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P se aplică următoarele recomandări (vezi pct. 4.5):

- pentru prevenirea ETV la pacienți cu intervenție chirurgicală de artroplastie a șoldului sau genunchiului, pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente, apixaban trebuie utilizat cu precauție;

- pentru tratamentul TVP și tratamentul EP, apixaban nu trebuie utilizat, deoarece eficacitatea poate fi compromisă.

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici atât ai CYP 3A4, cât și ai P-gp (vezi pct. 4.5).

Intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold

Apixaban nu a fost studiat în studii clinice la pacienți cu intervenții chirurgicale pentru fracturi de șold pentru a se putea evalua eficacitatea și siguranța la acești pacienți. Ca urmare, nu este recomandat acestor pacienți.

Parametrii de laborator

Testele de coagulare [de exemplu timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT)] sunt afectate, așa cum este de așteptat, ca urmare a mecanismului de acțiune al apixaban. Modificările observate în aceste teste de coagulare, la doza terapeutică așteptată, sunt mici și au un grad mare de variabilitate (vezi pct. 5.1).

Informații despre excipienți

Voziberin conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat filmat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitorii CYP3A4 și gp-P

Administrarea concomitentă de apixaban și ketoconazol (400 mg o dată pe zi), un puternic inhibitor atât al CYP3A4 cât și al gp-P, a determinat o creștere de 2 ori a valorii medii a ASC și de 1,6 ori a valorii medii a Cmax pentru apixaban.

Nu este recomandată utilizarea apixaban la pacienții care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) și inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) (vezi pct. 4.4).

Este de așteptat ca substanțele active care nu sunt considerate inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu amiodaronă, claritromicină, diltiazem, fluconazol, naproxen, chinidină, verapamil) să determine în mai mică măsură creșterea concentrațiilor plasmatice ale apixaban. Nu este necesară ajustarea dozei de apixaban atunci când acesta este administrat concomitent cu medicamente care nu sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P. De exemplu, diltiazem (360 mg o dată pe zi), considerat un inhibitor moderat al CYP3A4 și un inhibitor slab al gp-P, a determinat o creștere de 1,4 ori a valorilor medii ale ASC și de 1,3 ori a Cmax pentru apixaban. Naproxen (500 mg doză unică), un inhibitor al gp-P, dar nu și al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și Cmax pentru apixaban. Claritromicina (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al gp-P și un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,6 ori, respectiv de 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și Cmax pentru apixaban.

Inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

Administrarea concomitentă de apixaban și rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4 și al gp-P, a determinat o scădere cu aproximativ 54% și, respectiv, cu 42% a valorilor medii ale ASC și Cmax pentru apixaban. Utilizarea apixaban în asociere cu alți inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale apixaban. Nu este necesară ajustarea dozelor de apixaban atunci când este administrat concomitent cu asemenea medicamente; cu toate acestea, la pacienții care primesc concomitant tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P, apixaban trebuie utilizat cu precauție pentru prevenirea ETV în intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului, pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și pentru prevenirea TVP și a EP recurente.

Apixaban nu este recomandat pentru tratamentul TVP și al EP la pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, deoarece eficacitatea poate fi compromisă (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante, inhibitori ai agregării plachetare, ISRS/IRSN și AINS

Din cauza riscului crescut de sângerare, este contraindicat tratamentul concomitent cu orice alt medicament anticoagulant cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant, atunci când HNF se administrează în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial sau când HNF se administrează în timpul ablației prin cateter pentru fibrilație atrială (vezi pct. 4.3).

După administrarea de enoxaparină (40 mg în doză unică) în asociere cu apixaban (5 mg în doză unică) a fost observat un efect aditiv al activității anti-factor Xa.

Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu AAS 325 mg o dată pe zi.

În studiile de fază I, administrarea apixaban în asociere cu clopidogrel (75 mg o dată pe zi) sau cu

combinația de clopidogrel 75 mg și AAS 162 mg o dată pe zi sau cu prasugrel (doză de 60 mg urmată de 10 mg o dată pe zi) nu a evidențiat o creștere relevantă a timpului de sângerare sau inhibarea suplimentară a agregării plachetare comparativ cu administrarea medicamentelor antiplachetare fără apixaban. Creșterea valorilor testelor de coagulare (TP, INR și aPTT) a fost concordantă cu efectele apixaban administrat în monoterapie.

Naproxen (500 mg), un inhibitor al gp-P, a determinat o creștere de 1,5 ori, respectiv de 1,6 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} pentru apixaban. Corespunzător, în cazul apixaban au fost observate creșteri ale valorilor testelor de coagulare. Nu au fost observate modificări ale efectului naproxen asupra agregării plachetare induse pe calea acidului arahidonic și nu a fost observată o prelungire relevantă clinic a timpului de sângerare după administrarea concomitentă a apixaban și naproxen.

În ciuda acestor observații, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat atunci când medicamentele antiplachetare sunt administrate concomitent cu apixaban. Apixaban trebuie utilizat cu prudență în asociere cu ISRS/IRSN, AINS (inclusiv acidul acetilsalicilic), deoarece aceste medicamente provoacă în mod normal creșterea riscului de sângerare. O creștere importantă a riscului de sângerare a fost raportată în combinația triplă de apixaban, ASA și clopidogrel într-un studiu clinic la pacienții cu sindrom coronarian acut. (vezi pct. 4.4).

Medicamentele asociate cu sângerări masive cum ar fi: agenți trombolitici, antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, tienopiridină (de exemplu, clopidogrel), dipiridamol, dextran și sulfpirazonă, nu sunt recomandate în administrarea concomitentă cu apixaban.

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente hemoragice importante clinic la cei 12 copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS ≤ 165 mg pe zi.

Alte tratamente concomitente

Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice semnificative clinic atunci când apixaban a fost administrat concomitent cu atenolol sau famotidină. Administrarea concomitentă a apixaban 10 mg cu atenolol 100 mg nu a avut un efect clinic relevant asupra farmacocineticii apixaban. În urma administrării în asociere a celor două medicamente, valorile medii ale ASC și C_{max} au fost cu 15% și respectiv cu 18% mai mici decât în cazul administrării doar a apixaban.

Administrarea concomitentă a apixaban 10 mg cu famotidină 40 mg nu a avut niciun efect asupra ASC sau C_{max} pentru apixaban.

Efectul apixaban asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* cu apixaban au demonstrat că nu există efect inhibitor asupra activității CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 sau CYP3A4 (CI₅₀ > 45 μM) și că există un efect inhibitor slab asupra activității CYP2C19 (CI₅₀ > 20 μM), la concentrații care sunt semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime observate la pacienți. Apixaban nu a avut efect inductor asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 la concentrații de până la 20 μM. Ca urmare, nu este de așteptat ca apixaban să modifice eliminarea prin metabolizare a medicamentelor administrate concomitent și care sunt metabolizate de către aceste enzime. Apixaban nu este un inhibitor semnificativ al gp-P.

În studii efectuate la voluntari sănătoși, așa cum este descris mai jos, apixaban nu a modificat semnificativ farmacocinetica digoxinei, naproxenului sau a atenololului.

Digoxin

Administrarea concomitentă a apixaban (20 mg o dată pe zi) și a digoxinei (0,25 mg o dată pe zi), un substrat al gp-P, nu a modificat ASC sau C_{max} pentru digoxin. Ca urmare, apixaban nu a inhibat transportul substratului mediat de către gp-P.

Naproxen

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și de naproxen (500 mg), un AINS utilizat frecvent, nu a avut niciun efect asupra ASC sau Cmax pentru naproxen.

Atenolol

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și de atenolol (100 mg), un betablocant utilizat frecvent, nu a modificat farmacocinetica atenololului.

Cărbune activat

Administrarea de cărbune activat reduce expunerea la apixaban (vezi pct. 4.9).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii de interacțiune pentru copii și adolescenți

Datele de interacțiune menționate mai sus au fost obținute la adulți și avertismentele de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare pentru copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea apixaban la femeile gravide. Studiile la animale nu au arătat efecte adverse directe sau indirecte referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere. Apixaban nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă apixaban sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Datele disponibile din studiile la animale au demonstrat excreția apixaban în lapte. În laptele de la femele de șobolan, a fost găsit un raport mare între concentrația în lapte și cea plasmatică a apixaban (Cmax de aproximativ 8, ASC de aproximativ 30), posibil datorat mecanismului de transport activ în lapte. Nu poate fi exclus un risc asupra nou-născuților și sugarilor.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe sau a nu începe tratamentul cu apixaban.

Fertilitatea

Studiile cu apixaban administrat la animale au demonstrat că nu există niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Apixaban nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La adulți, siguranța utilizării apixaban a fost investigată în 7 studii clinice de fază III care au înrolat peste 21000 pacienți: peste 5000 pacienți în studiile privind pETV, peste 11000 pacienți în studiile privind FANV și peste 4000 pacienți în studiile privind tratamentul ETV (tETV), pentru o expunere totală medie de 20 zile, 1,7 ani și, respectiv, 221 zile (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse frecvente au fost hemoragia, contuziile, epistaxisul și hematoamele (vezi tabelul 2 pentru profilul reacțiilor adverse și categoriile de frecvență în funcție de indicație).

În studiile privind pETV, în total, 11% dintre pacienții tratați cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi au prezentat reacții adverse. Incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 10% în studiile care au comparat apixaban cu enoxaparină.

În studiile privind FANV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 24,3% în studiul care a comparat apixaban cu warfarină și de 9,6% în studiul care a comparat apixaban cu acid acetilsalicilic. În studiul care a comparat apixaban cu warfarină, incidența sângerărilor gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH (incluzând sângerări GI superioare, GI inferioare și rectale) asociate cu apixaban a fost de 0,76%/an. Incidența sângerărilor intraoculare majore, conform criteriilor ISTH, asociate cu apixaban a fost de 0,18%/an.

În studiile privind tETV, incidența generală a reacțiilor adverse la apixaban legate de sângerare a fost de 15,6% în studiul care a comparat apixaban cu enoxaparină/warfarină și de 13,3% în studiul care a comparat apixaban cu placebo (vezi pct. 5.1).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 3, sunt prezentate reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, cu ajutorul următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) la adulți pentru pETV, FANV și, respectiv, tETV și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 18 ani pentru TEV și prevenirea TEV recurentă.

Frecvențele reacțiilor adverse raportate în Tabelul 3 pentru pacienții copii și adolescenți sunt derivate din studiul CV185325, în care aceștia au primit apixaban pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurentă..

Tabelul 3: Reacții adverse sub format tabular

Clasa de aparate, sisteme și organe	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) la pacienții adulți	Treatment of VTE and prevention of recurrent VTE in paediatric patients from 28 days to less than 18 years of age
Anemie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Frecvente	frecvente
Hipersensibilitate, edem alergic și anafilaxie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*	Frecvente

Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie cerebrală†	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Hemoragii la nivelul ochiului (inclusiv hemoragie conjunctivală)	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragii, hematoame	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipotensiune arterială (include hipotensiune arterială procedurală)	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie intraabdominală	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Epistaxis	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hemoptizie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragii la nivelul căilor	Rare	Rare	Cu frecvență necunoscută
Greață	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastro-intestinală	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie hemoroidală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie bucală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Hematochezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie rectală, sângerare gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie retroperitoneală	Rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Teste ale funcției hepatice anormale, aspartat aminotransferază crescut, fosfatază alcalină	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente

serică crescută, bilirubină serică crescută			
Gama- glutamiltransferază crescută	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Alanin aminotransferază crescută	Mai frecvente	Frecvente	Frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Frecvente	
Alopecie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	
Eritem multiform	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Cutanat	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Hemoragie la nivelul mușchilor	Rare	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Haematurie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie vaginală anormală, hemoragie urogenitală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Sângerare la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Testul sângerării oculte pozitiv	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Echimoze	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie după efectuarea unei proceduri (include hematom după efectuarea unei proceduri, hemoragie la nivelul plăgii, hematom la locul puncției vasculare și hemoragie la locul montării	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente

cateterului), secreție la nivelul plăgii, hemoragie la locul inciziei (include hematoma la locul inciziei), hemoragie operatorie			
Hemoragie traumatică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută

*Nu au existat cazuri de prurit generalizat în studiul clinic CV185057 (prevenirea pe termen lung a ETV)

† Termenul „hemoragie cerebrală” cuprinde toate hemoragiile intracraniene sau intraspinale (de exemplu, accident vascular hemoragic sau hemoragii la nivelul putamenului, cerebelului, hemoragii intraventriculare sau subdurale).

‡ Include reacția anafilactică, hipersensibilitatea la medicamente și hipersensibilitatea.

§ Include sângerare menstruală abundentă, sângerare intermenstruală și hemoragie vaginală.

Utilizarea apixaban poate fi asociată cu un risc crescut de sângerări oculte sau evidente la nivelul oricărui țesut sau organ, care pot determina anemii posthemoragice. Semnele, simptomele și severitatea acestora pot fi diferite, în funcție de localizarea și gradul sau extinderea sângerărilor (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța apixabanului a fost investigată în 1 studii clinice de fază I și 3 de fază II/III care au inclus 970 de pacienți. Dintre acești pacienți, 568 de pacienți au primit una sau mai multe doze de apixaban pentru o expunere totală medie de 1, 24, 331 și, respectiv, 80 de zile (vezi pct. 5.1). Pacienții au primit doze ajustate în greutate dintr-o formulă adecvată vârstei de apixaban.

În general, profilul de siguranță al apixaban la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 18 ani a fost similar cu cel al adulților și a fost, în general, consecvent în diferitele grupe de vârstă la copii.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la copii și adolescenți au fost epistaxisul și hemoragia vaginală anormală (vezi Tabelul 3 pentru profilul reacțiilor adverse și frecvențele după indicație).

La copii și adolescenți, epistaxis (foarte frecvent), hemoragie vaginală anormală (foarte frecvente), hipersensibilitate și anafilaxie (frecvent), prurit (frecvent), hipotensiune arterială (frecvent), hematochezie (frecvent), creșterea aspartat aminotransferazei (frecvent), alopecie (frecvent).), iar hemoragia post-procedurală (frecventă) au fost raportate mai frecvent în comparație cu adulții tratați cu apixaban, dar în aceeași categorie de frecvență ca și pacienții pediatrici din brațul standard de îngrijire (SOC); singura excepție a fost hemoragia vaginală anormală, care a fost raportată ca frecventă în brațul SOC. În toate cazurile, cu excepția unuia, au fost raportate creșteri ale transaminazelor hepatice la copii și adolescenți care au primit chimioterapie concomitentă pentru o afecțiune malignă subiacentă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice posibilă reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu apixaban poate determina creșterea riscului de sângerare. În cazul în care apar complicații hemoragice, tratamentul trebuie întrerupt și sursa sângerării trebuie investigată. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului corespunzător, de exemplu hemostază chirurgicală, transfuzie de plasmă proaspătă congelată sau administrarea unui medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (a se vedea cap.4.4).

În studiile clinice controlate, administrarea orală de apixaban la subiecți adulți sănătoși în doze de până la 50 mg pe zi timp de 3 până la 7 zile (25 mg de două ori pe zi timp de 7 zile sau 50 mg o dată pe zi timp de 3 zile) nu a avut reacții adverse clinic relevante.

La subiecții adulți sănătoși, administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după ingestia unei doze de 20 mg de apixaban a redus valoarea medie a ASC pentru apixaban cu 50% și, respectiv, 27% și nu a avut impact asupra C_{max}. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al apixaban a scăzut de la 13,4 ore la administrarea izolată a apixaban la 5,3 ore și, respectiv, 4,9 ore la administrarea de cărbune activat la 2 și la 6 ore după apixaban. Astfel, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în abordarea terapeutică a supradozajului cu apixaban sau în cazul ingestiei accidentale a acestuia.

Hemodializa a scăzut ASC apixaban cu 14% la subiecții cu boală renală în stadiu terminal (IRST), atunci când o singură doză de apixaban 5 mg a fost administrată oral. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie un mijloc eficient de gestionare a supradozajului cu apixaban.

Pentru situațiile în care este necesară inversarea anticoagulării din cauza sângerării care pune viața în pericol sau este necontrolată, este disponibil un medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (vezi pct. 4.4). Administrarea de concentrat de complex protrombinic (CCP) sau factor VIIa recombinant poate fi, de asemenea, luată în considerare. Inversarea efectelor farmacodinamice ale apixaban, demonstrată de modificările la testul de generare a trombinei, a fost evidentă la finalul perfuziei și a atins valorile inițiale în decurs de 4 ore după începerea unei perfuzii cu CCP cu 4 factori, cu durata de 30 minute, la subiecți sănătoși. Cu toate acestea, nu există experiență clinică privind utilizarea produselor CCP cu 4 factori pentru corectarea sângerărilor la persoanele cărora li s-a administrat apixaban. În prezent nu există experiență privind utilizarea factorului VIIa recombinant la pacienți care primesc apixaban. Modificarea dozei de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și ajustată în funcție de ameliorarea sângerării.

Un agent de inversare specific (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixabanului nu este stabilit la copii și adolescenți (a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului andexanet alfa). Transfuzia de plasmă proaspătă congelată sau administrarea de PCC sau factorul VIIa recombinant poate fi, de asemenea, luată în considerare.

În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore, trebuie luată în considerare consultarea unui expert în coagulare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, inhibitori direcți ai factorului Xa, codul ATC: B01AF02

Mecanism de acțiune

Apixaban este un inhibitor puternic, cu administrare orală, reversibil, direct și înalt selectiv, al factorului Xa. Pentru acțiunea sa antitrombotică nu este necesară interacțiunea cu antitrombina III. Apixaban inhibă factorul Xa atât în formă liberă cât și în cea de la nivelul trombilor, precum și activitatea protrombinazei. Apixaban nu are efecte directe asupra agregării plachetare, dar inhibă în mod indirect agregarea plachetară indusă de trombină. Prin inhibarea factorului Xa, apixaban previne formarea trombinei cât și dezvoltarea trombilor. Studiile preclinice cu apixaban la animale au demonstrat eficacitatea antitrombotică de prevenire a trombozei arteriale și venoase la doze la care se păstrează hemostaza.

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale apixaban reflectă mecanismul său de acțiune (inhibarea FXa). Ca urmare a inhibării FXa, apixaban modifică testele de coagulare, de exemplu timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT). La adulți, modificările observate în aceste teste de coagulare la dozele terapeutice așteptate sunt mici și au o mare variabilitate. Aceste teste nu sunt recomandate pentru evaluarea efectelor farmacodinamice ale apixaban. La testul de generare a trombinei, apixaban a redus potențialul trombinic endogen, un indicator al generării trombinei în plasma umană.

Apixaban demonstrează de asemenea activitate anti-FXa evidențiată prin reducerea activității enzimatică a Factorului Xa în multiple kit-uri comerciale anti-FXa, cu toate acestea rezultatele diferă între kit-uri. Datele din studii clinice la adulți sunt disponibile numai pentru testul cromogenic Rotachrom® pentru heparină. Activitatea anti-FXa evidențiază o relație strânsă, directă, de linearitate cu concentrațiile plasmatice ale apixaban, atingând valorile maxime odată cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime pentru apixaban. Relația dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-FXa este aproximativ lineară într-un interval larg de doze de apixaban. Rezultatele din studiile pediatrice cu apixaban indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și AXA este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru oferă sprijin mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al FXa.

Tabelul 4 de mai jos prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa. La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară tratați cu apixaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 1,7 ori a concentrațiilor maxime până la minime. La pacienții tratați cu apixaban pentru tratamentul TVP și al EP sau prevenirea TVP și a EP recurente, rezultatele demonstrează o fluctuație mai mică de 2,2 ori a concentrațiilor maxime până la minime.

Tabelul 4: Expunerea estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa				
	Apix. C _{max} (ng/ml)	Apix. C _{min} (ng/ml)	Apix. Anti- factor Xa Activitatea Maximă (IU/ml)	Apix. Anti-factor Xa Activitatea Minimă (IU/ml)
	Mediana [a 5 a, a 95 a Percentilă]			
Prevenirea ETV : intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului				
2.5 mg de două ori pe zi	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0,67; 2,4]	0.84 [0,37; 1,8]
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: FANV				

2.5 mg de două ori pe zi*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0; 3.3]	1.2 [0.51; 2.4]
5 mg de două ori pe zi	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4; 4.8]	1.5 [0.61; 3.4]
<i>Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)</i>				
2.5 mg de două ori pe zi	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46; 2.5]	0.49 [0.17; 1.4]
5 mg de două ori pe zi	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91; 5.2]	1.0 [0.33; 2.9]
10 mg de două ori pe zi	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

* Doza ajustată în funcție de 2 din 3 criterii de reducere a dozei la populația din studiul ARISTOTLE.

Chiar dacă tratamentul cu apixaban nu impune monitorizarea de rutină a expunerii, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util în cazuri excepționale în care cunoașterea expunerii la apixaban poate ajuta la luarea unei decizii clinice informate, de exemplu în cazuri de supradozaj și intervenții chirurgicale de urgență.

Copii și adolescenți

Studiile efectuate cu Apixaban la copii și adolescenți au folosit testul Apixaban STA® Liquid Anti-Xa. Rezultatele acestor studii indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și activitatea anti-Factor Xa (AXA) este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru oferă sprijin mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al FXa.

Pe nivelurile de greutate de la 9 la ≥ 35 kg în Studiul CV185155, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 27,1 (22,2) ng/ml și 71,9 (17,3) ng/ml, corespunzătoare mediei geometrice (%CV) Cminss și Cmaxss de 30,3 (22) ng/ml și 80,8 (16,8) ng/ml. Expunerile realizate la aceste intervale AXA utilizând regimul de dozare la copii au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 2,5 mg de două ori pe zi.

Pe nivelurile de greutate de la 6 la ≥ 35 kg în Studiul CV185362, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 67,1 (30,2) ng/ml și 213 (41,7) ng/ml, corespunzătoare mediei geometrice (%CV) Cminss și Cmaxss de 71,3 (61,3) ng/ml și 230 (39,5) ng/ml. Expunerile realizate la aceste intervale AXA folosind regimul de dozare la copii au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 5 mg de două ori pe zi.

Pe nivelurile de greutate de la 6 la ≥ 35 kg în Studiul CV185325, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 47,1 (57,2) ng/ml și 146 (40,2) ng/ml, corespunzătoare mediei geometrice (%CV) Cminss și Cmaxss de 50 (54,5) ng/ml și 144 (36,9) ng/ml. Expunerile realizate la aceste intervale AXA folosind regimul de dozare la copii au fost comparabile cu cele observate la adulții cărora li s-a administrat o doză de apixaban de 5 mg de două ori pe zi.

Expunerea prognozată la starea de echilibru și activitatea anti-Factor Xa pentru studiile pediatrice sugerează că fluctuația de la starea de echilibru vârf la minim a concentrațiilor de apixaban și a nivelurilor de AXA a fost de aproximativ 3 ori (min, max: 2,65-3,22) în populația totală.

Eficacitate și siguranță clinică

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară (FANV)

Un total de 23799 pacienți au fost randomizați în studiile clinice (ARISTOTLE: apixaban comparativ cu warfarină, AVERROES: apixaban comparativ cu AAS), care include 11927 pacienți randomizați pentru apixaban. Studiile au fost concepute pentru a demonstra eficacitatea și siguranța apixaban în prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori suplimentari de risc, cum sunt:

- istoric de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT)
- vârstă ≥ 75 ani
- hipertensiune arterială
- diabet zaharat
- insuficiență cardiacă simptomatică (clasificarea NYHA, clasa $\geq$ II)

STUDIUL ARISTOTLE

În studiul ARISTOTLE, au fost randomizați în total 18201 pacienți adulți pentru tratament dublu-orb cu apixaban 5 mg de două ori pe zi (sau 2,5 mg de două ori pe zi la pacienți selecționați [4,7%], vezi pct. 4.2) sau cu warfarină (INR țintă în intervalul 2,0-3,0), iar pacienții au fost expuși la medicamentul de studiu pentru o perioadă medie de 20 luni. Vârsta medie a fost de 69,1 ani, valoarea medie a scorului CHADS2 a fost de 2,1 și 18,9% dintre pacienți au prezentat accident vascular cerebral sau AIT în antecedente.

În cadrul studiului, apixaban a realizat o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind prevenirea accidentului vascular cerebral (hemoragic sau ischemic) și a emboliei sistemice (vezi tabelul 5) comparativ cu warfarina.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială în studiul ARISTOTLE

	apixaban N=9,120 n (%/an)	Warfarină N=9,081 n (%/an)	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
Accident vascular cerebral sau embolie sistemică	212 (1,27)	265 (1,60)	0.79 (0.66; 0.95)	0,0114
Accident vascular cerebral				
Ischemic sau nespecificat	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragic	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolie sistemică	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

În cazul pacienților randomizați pentru warfarină, proporția mediană a perioadei de timp în care s-a realizat intervalul terapeutic (TTR - time in therapeutic range) (INR 2-3) a fost de 66%.

Apixaban a determinat o scădere a incidenței accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice comparativ cu warfarina la diferite niveluri ale centrului TTR; în cadrul celei mai mari quartile aferente TTR în funcție de centru, riscul relativ pentru apixaban comparativ cu warfarină a fost de 0,73 (Î 95%, 0,38-1,40).

Criteriile cheie de evaluare secundare privind sângerarea majoră și decesul de orice cauză au fost testate printr-o strategie de testare ierarhică pre-specificată pentru a controla erorile generale de tip din studiu. Superioritatea semnificativă statistic a fost, de asemenea, obținută în cazul criteriilor secundare cheie privind cele două sângerări majore și decesul de orice cauză (vezi tabelul 6). Odată cu îmbunătățirea monitorizării INR, beneficiile observate pentru apixaban comparativ cu warfarina privind decesul de orice cauză s-au diminuat.

Tabelul 6: Criteriile secundare de evaluare la pacienții cu fibrilație atrială în studiul ARISTOTLE

	Apixaban N = 9,088 n (%/an)	Warfarină N = 9,052 n (%/an)	Risc relativ (ÎÎ95%)	Valoarea p
Rezultatele privind sângerarea				
Majoră*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Letală	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraniană	52 (0,33)	122 (0,80)		
Majoră + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Toate	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Alte criterii				
Deces de orice cauză	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarct miocardic	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Sângerare majoră definită conform criteriilor ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

Rata generală de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse în studiul ARISTOTLE a fost de 1,8% pentru apixaban și de 2,6% pentru warfarină.

Rezultatele eficacității în subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS2, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat, au fost concordante cu rezultatele eficacității primare pentru populația generală din acest studiu.

Incidența sângerărilor gastrointestinale majore conform ISTH (inclusiv sângerările digestive superioare, sângerările digestive inferioare și sângerările rectale) a fost de 0,76%/an cu apixaban și de 0,86%/an cu warfarină.

Rezultatele privind sângerările majore din subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS2, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat au fost concordante cu rezultatele pentru populația generală din acest studiu.

STUDIUL AVERROES

În studiul AVERROES, un total de 5598 pacienți, considerați de către investigatori că nu sunt candidați pentru tratamentul cu AVK, au fost randomizați pentru tratament cu apixaban 5 mg de două ori pe zi (sau 2,5 mg de două ori pe zi la pacienți selecționați [6,4%], vezi pct. 4.2) sau AAS. AAS a fost administrat în doză zilnică unică de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) sau 324 mg (6,6%), la alegerea investigatorului. Pacienții au fost expuși la medicamentul din studiu pentru o perioadă medie de 14 luni. Vârsta medie a fost de 69,9 ani, scorul CHADS2 mediu a fost de 2,0, iar 13,6% dintre pacienți au prezentat accident vascular cerebral sau AIT în antecedente.

Motivele frecvente pentru ca un pacient să nu fie candidat la tratamentul cu AVK în studiul AVERROES au cuprins: incapacitatea/probabilitatea scăzută de a obține un INR care să se încadreze în intervalele recomandate (42,6%), refuzul pacienților de a fi tratați cu AVK (37,4%), scorul CHADS2 = 1 și lipsa recomandării AVK de către medic (21,3%), lipsa de compliance a pacientului cu privire la respectarea

instrucțiunilor legate de administrarea medicamentelor AVK (15,0%) și dificultate/dificultate așteptată de a contacta pacientul în cazul necesității de schimbare urgentă a dozei (11,7%).

AVERROES a fost încheiat precoce pe baza recomandării Comitetului Independent de Monitorizare a Datelor datorită dovezilor clare cu privire la scăderea incidenței accidentului vascular cerebral și emboliei sistemice, cu un profil de siguranță acceptabil.

Rata generală de întrerupere din cauza reacțiilor adverse în studiul AVERROES a fost de 1,5% pentru apixaban și de 1,3% pentru AAS.

În cadrul studiului, apixaban a realizat o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind prevenirea accidentului vascular cerebral (hemoragic, ischemic sau nespecificat) sau a emboliei sistemice (vezi tabelul 7) comparativ cu AAS.

Tabelul 7: Rezultatele cheie privind eficacitatea la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES

	Apixaban N = 2,807 n (%/an)	AAS N = 2,791 n (%/year)	Riscul relativ (Î195%)	Valoarea p
Accident vascular cerebral sau embolie sistemică*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Accident vascular cerebral				
Ischemic sau	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Hemoragic	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Embolie sistemică	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Accident vascular cerebral, embolie sistemică, IM sau deces de cauză vasculară*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Infarct miocardic	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Deces de cauză vasculară	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Deces de orice cauză†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Evaluate prin strategie de testare secvențială concepută pentru a controla eroarea generală de tip I din studiul clinic.

† Criteriu secundar

Nu au existat diferențe semnificative statistic privind incidența sângerărilor majore între apixaban și AAS (vezi tabelul 8).

Tabelul 8: Evenimente hemoragice la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES

	Apixaban N = 2,798 n(%/an)	AAS N = 2,780 n (%/an)	Risc relativ (Î195%)	Valoarea p
Majore*	45 (1,41)	29 (0,92)	1.54 (0,96, 2,45)	0,0716
Letale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraniene, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majore + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1.38 (1,07, 1,78)	0,0144
Toate	325 (10,85)	250 (8,32)	1.30 (1,10, 1,53)	0,0017

*Sângerare majoră definită conform criteriilor ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

† Clinically Relevant Non-Major

Pacienții FANV cu SCA și/sau supuși ICP

AUGUSTUS, un studiu randomizat cu regim deschis, controlat, cu design factorial 2 x 2, a înrolat 4614 pacienți adulți cu FANV care au avut SCA (43%) și/sau au fost supuși ICP (56%). Toți pacienții au primit tratament de fond cu un inhibitor P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) prescris conform standardului local de îngrijiri.

Pacienții au fost randomizați la un interval de până la 14 zile după SCA și/sau ICP către grupul apixaban 5 mg de două ori pe zi (2,5 mg de două ori pe zi dacă erau întrunite două sau mai multe din criteriile de reducere a dozei; 10% au primit o doză mai scăzută) sau AVK și către fie AAS (81 mg o dată pe zi) sau placebo. Vârsta medie a fost de 69,9 ani, 94% din pacienții randomizați au avut un scor CHA2DS2-VASc > 2, și 47% au avut un scor HAS-BLED > 3. Pentru pacienții randomizați către AVK, proporția de timp în care s-a realizat intervalul terapeutic (TTR) (INR 2-3) a fost 56%, cu 32% din timp sub TTR și 12% peste TTR.

Obiectivul primar al AUGUSTUS a fost să evalueze siguranța, cu un criteriu final principal de sângerare majoră ISTH sau CRNM. În comparația apixaban față de AVK, criteriul final principal de siguranță de sângerare majoră ISTH sau CRNM în luna 6 a apărut la 241 (10,5%), și respectiv 332 (14,7%) de pacienți din brațul cu apixaban și din brațul cu AVK (RR=0,69, ÎI 95%: 0,58, 0,82; valoarea p bilaterală <0,0001 pentru non inferioritate și p<0,0001 pentru superioritate). Pentru AVK, analizele suplimentare utilizând subgrupuri în funcție de TTR au arătat că cea mai mare rată de sângerare a fost asociată cu cea mai scăzută cuartilă de TTR. Rata de sângerare a fost similară între apixaban și cea mai ridicată cuartilă de TTR.

În comparația AAS față de placebo, criteriul final principal de siguranță de sângerare majoră ISTH sau CRNM în luna 6 a apărut la 367 (16,1%), și respectiv la 204 (9,0%) pacienți din brațul cu AAS și din brațul cu placebo (RR=1,88, ÎI 95%: 1,58, 2,23; valoarea p bilaterală <0,0001).

În mod specific, la pacienții tratați cu apixaban, sângerarea majoră sau CRNM a apărut la 157 (13,7%), și respectiv 84 (7,4%) de pacienți din brațul cu AAS și din brațul cu placebo. La pacienții tratați cu AVK, sângerarea majoră sau CRNM a apărut la 208 (18,5%), și respectiv 122 (10,8%) de pacienți din brațul cu AAS și din brațul cu placebo.

Alte efecte ale tratamentului au fost evaluate ca obiective secundare ale studiului, cu criterii finale compuse.

În comparația apixaban față de AVK, criteriul final compus de deces sau re-spitalizare a apărut la 541 (23,5%) și respectiv 632 (27,4%) de pacienți din brațul cu apixaban și din brațul cu AVK. Criteriul final compus de deces sau eveniment ischemic (accident vascular cerebral, infarct miocardic, tromboză a stentului sau revascularizare de urgență) a apărut la 170 (7,4%), și respectiv 182 (7,9%) de pacienți din brațul cu apixaban și din brațul cu AVK.

În comparația AAS față de placebo, criteriul final compus de deces sau re-spitalizare a apărut la 604 (26,2%) și respectiv 569 (24,7%) de pacienți din brațul cu AAS și din brațul cu placebo. Criteriul final compus de deces sau eveniment ischemic (accident vascular cerebral, infarct miocardic, tromboză a stentului sau revascularizare de urgență) a apărut la 163 (7,1%), și respectiv 189 (8,2%) de pacienți din brațul cu AAS și din brațul cu placebo.

Pacienți la care se efectuează cardioversie

EMANATE, un studiu multicentric cu regim deschis, a înrolat 1500 de pacienți adulți care au fost fie fără tratament anterior cu anticoagulante, fie pre-tratați timp de mai puțin de 48 de ore, și programați pentru cardioversie pentru FANV. Pacienții au fost randomizați 1:1 către grupul apixaban sau către grupul heparină și/sau AVK pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare. Cardioversia electrică și/sau farmacologică a fost efectuată după cel puțin 5 doze de apixaban 5 mg de două ori pe zi (sau 2,5 mg de două ori pe zi la pacienți selecționați (vezi pct. 4.2)) sau la cel puțin 2 ore după o doză de încărcare de 10 mg (sau doză de încărcare de 5 mg la pacienți selecționați (vezi pct. 4.2)) dacă a fost necesară cardioversia mai precoce. În grupul cu apixaban, 342 de pacienți au primit o doză de încărcare (331 de pacienți au primit doza de 10 mg și 11 pacienți au primit doza de 5 mg). Nu au existat accidente vasculare cerebrale (0%) în grupul cu apixaban (n=753) și au existat 6 (0,80%) accidente vasculare cerebrale în grupul cu heparină și/sau AVK (n=747; RR 0,00, ÎI 95% 0,00, 0,64). Decesele de orice cauză au avut loc la 2 pacienți (0,27%) din grupul cu apixaban și la 1 pacient (0,13%) din grupul cu heparină și/sau AVK. Nu au fost raportate evenimente de embolie sistemică.

Sângerarea majoră și evenimentele hemoragice CRNM au avut loc la 3 (0,41%) și, respectiv, 11 (1,50%) pacienți în grupul cu apixaban, comparativ cu 6 (0,83%) și, respectiv, 13 (1,80%) pacienți în grupul cu heparină și/sau AVK.

Acest studiu de explorare a demonstrat eficacitate și siguranță comparabile între grupurile de tratament cu apixaban și heparină și/sau AVK în contextul cardioversiei.

Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)

Programul clinic (AMPLIFY: apixaban comparativ cu enoxaparină/warfarină, AMPLIFY-EXT: apixaban comparativ cu placebo) a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea și siguranța apixaban pentru tratamentul TVP și/sau EP (AMPLIFY) și terapia prelungită pentru prevenirea TVP și/sau a EP recurente după tratament anticoagulant cu durată între 6 și 12 luni pentru TVP și/sau EP (AMPLIFY-EXT). Ambele studii au fost studii randomizate, cu grupuri paralele, dublu-orb, multinaționale, efectuate la pacienți cu TVP proximală simptomatică sau EP simptomatică. Toate criteriile cheie de evaluare a siguranței și eficacității au fost adjudecate de un comitet independent care nu cunoștea alocarea la tratament.

STUDIUL AMPLIFY

În studiul AMPLIFY, un număr total de 5395 pacienți au fost randomizați pentru a primi tratament cu apixaban 10 mg de două ori pe zi administrat oral timp de 7 zile, urmat de apixaban 5 mg de două ori pe zi administrat oral timp de 6 luni sau enoxaparină 1 mg/kg de două ori pe zi administrată subcutanat timp de cel puțin 5 zile (până la obținerea unei valori a INR $\leq$ 2) și warfarină (interval țintă al INR 2,0-3,0) administrată oral timp de 6 luni.

Vârsta medie a fost de 56,9 ani și 89,8% dintre pacienții randomizați au prezentat ETV spontane.

În cazul pacienților randomizați pentru a primi tratament cu warfarină, proporția medie a perioadei de timp în care s-a realizat intervalul terapeutic (INR 2,0-3,0) a fost de 60,9. Apixaban a demonstrat o reducere a incidenței ETV simptomatice recurente sau a deceselor corelate cu ETV la diferite niveluri ale centrului TTR; în cadrul celei mai mari quartile aferente TTR în funcție de centru, riscul relativ pentru apixaban comparativ cu enoxaparină/warfarină a fost de 0,79 (ÎI 95%, 0,39, 1,61).

În cadrul studiului, s-a demonstrat că apixaban este non-inferior față de enoxaparină/warfarină în ceea ce privește criteriul principal combinat reprezentat de ETV recurent simptomatic adjudecat (ETV nonletală sau EP nonletală) sau decesele corelate cu ETV (vezi tabelul 9).

Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY

	Apixaban N=2,609	Enoxaparină/Warfarină	Risc relativ
--	------------------	-----------------------	--------------

	n (%)	N=2,635 n (%)	(Î 95%)
ETV sau decese corelate cu ETV	59 (2,3)	71 (2,7)	0.84 (0,60,1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Decese corelate cu ETV	12 (0,4)	15 (0,6)	
ETV sau deces de orice cauză	84 (3,2)	104 (4,0)	0.82 (0.61, 1,08)
ETV sau deces de cauză CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0.80 (0,57, 1,11)
ETV, decese corelate cu ETV sau sângerări majore	73 (2,8)	118 (4,5)	0.62 (0,47, 0,83)

* Noninferior comparativ cu enoxaparină/warfarină (valoarea p <0,0001)

Eficacitatea apixaban ca tratament inițial al ETV a fost concordantă între pacienții care au fost tratați pentru EP [risc relativ 0,9; Î 95% (0,5, 1,6)] sau TVP [risc relativ 0,8; Î 95% (0,5, 1,3)]. Eficacitatea în cadrul subgrupurilor, inclusiv vârstă, sex, indice de masă corporală (IMC), statusul funcției renale, amploarea indexului EP, localizarea trombului în TVP și utilizarea parenterală de heparină în antecedente a fost în general concordantă.

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerările majore. În cadrul studiului, apixaban a fost statistic superior enoxaparinei/warfarinei în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a siguranței [risc relativ 0,31, interval de încredere 95% (0,17, 0,55), valoarea p <0,0001] (vezi tabelul 10).

Tabelul 10: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY

	Apixaban N=2,676 n (%)	Enoxaparină/ Warfarină N=2,689 n (%)	Risc relativ (Î 95%)
Majore	15 (0,6)	49 (1,8)	0.31 (0,17, 0,55)
Majore + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0.44 (0,36, 0,55)
Minore	313 (11,7)	505 (18,8)	0.62 (0,54, 0,70)
Toate	402 (15,0)	676 (25,1)	0.59 (0,53, 0,66)

Sângerările majore adjuicate și sângerările CRNM indiferent de localizarea anatomică au avut în general o incidență mai redusă în grupul de tratament cu apixaban comparativ cu grupul de tratament cu enoxaparină/warfarină. Sângerările gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH adjuicate au apărut la 6 (0,2%) pacienți tratați cu apixaban și 17 (0,6%) pacienți tratați cu enoxaparină/warfarină.

STUDIUL AMPLIFY-EXT

În studiul AMPLIFY-EXT, a fost randomizat un număr total de 2482 pacienți adulți pentru a primi tratament cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi administrat oral, apixaban 5 mg de două ori pe zi administrat oral sau placebo timp de 12 luni după încheierea tratamentului anticoagulant inițial cu durată de 6 până la 12 luni. Dintre aceștia, 836 pacienți (33,7%) au participat în studiul AMPLIFY înainte de înrolarea în studiul AMPLIFY-EXT.

Vârsta medie a fost de 56,7 ani și 91,7% dintre pacienții randomizați au prezentat ETV spontane.

În cadrul studiului, ambele doze de apixaban au fost statistic superioare față de placebo în ceea ce privește criteriul principal reprezentat de ETV simptomatice, recurente (TVP nonletală sau EP nonletală) sau deces de orice cauză (vezi tabelul 11).

Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risc relativ (Î 95%)	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2.5 mg vs. Placebo	Apix 5.0 mg vs. Placebo
	n (%)				
ETV recurente sau deces de orice cauză	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [‡]	0,19 (0,11, 0,33) [‡]
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Deces de orice cauză	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
ETV recurente sau deces asociat ETV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
ETV recurente sau deces de cauză CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
TVP nonletală††	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
EP nonletală††	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Deces asociat ETV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

‡ Valoarea p < 0,0001

* În cazul pacienților care au contribuit cu mai mult de un eveniment la criteriul de evaluare compus, s-a raportat numai primul eveniment (de exemplu, dacă un subiect a prezentat TVP și ulterior EP, s-a raportat numai TVP)

† A fost posibil ca subiecții individuali să prezinte mai mult de un eveniment și să fie reprezentați în ambele clasificări

Eficacitatea apixaban pentru prevenirea recurenței unui ETV s-a menținut în cadrul subgrupurilor, inclusiv vârstă, sex, IMC și statusul funcției renale.

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerare majoră pe durata tratamentului. În cadrul studiului, incidența sângerărilor majore pentru ambele doze de apixaban nu a fost statistic diferită de placebo. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește incidența

sângerărilor majore + CRNM, minore și sângerărilor per ansamblu între grupurile care au primit tratament cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi și placebo (vezi tabelul 12).

Tabelul 12: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY-EXT

	apixaban	apixaban	Placebo	Risc relativ (Î 95%)	
	2.5 mg (N=840)	5.0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2.5 mg vs. Placebo	Apix 5.0 mg vs. Placebo
		n (%)			
Majore	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Majore + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Minore	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Toate	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Sângerările gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH adjudecate au apărut la 1 (0,1%) pacient tratat cu apixaban în doză de 5 mg de două ori pe zi, la niciun pacient tratat cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi și la 1 (0,1%) pacient la care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurentă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 18 ani

Studiul CV185325 a fost un studiu multicentric, deschis, randomizat, controlat activ, al apixaban pentru tratamentul TEV la copii și adolescenți. Acest studiu descriptiv de eficacitate și siguranță a inclus 217 copii și adolescenți; care necesită tratament anticoagulant pentru TEV și prevenirea TEV recurentă; 137 pacienți din grupa de vârstă 1 (12 până la < 18 ani), 44 pacienți din grupa de vârstă 2 (2 până la < 12 ani), 32 pacienți din grupa de vârstă 3 (28 zile până la < 2 ani) și 4 pacienți din grupa de vârstă 4 (de la naștere până la < 28 de zile). Indicele TEV a fost confirmat prin imagistică și a fost adjudecat independent. Înainte de randomizare, pacienții au fost tratați cu anticoagulare SOC timp de până la 14 zile (durata medie (SD) a tratamentului cu anticoagulare SOC înainte de începerea studiului, medicația a fost de 4,8 (2,5) zile și 92,3% dintre pacienți au început ≤ 7 zile). Pacienții au fost randomizați conform unui raport de 2:1 la o formulare adecvată vârstei de apixaban (doze ajustate pentru greutate echivalentă cu o doză de încărcare de 10 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, urmată de 5 mg de două ori pe zi la adulți) sau SOC. Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani, SOC a fost compus din heparine cu greutate moleculară mică (HBPM), heparine nefracționate (HNF) sau antagoniști ai vitaminei K (AVK). Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 2 ani, SOC va fi limitat la heparine (HNF sau HBPM). Faza principală de tratament a durat 42 până la 84 de zile pentru pacienții cu vârsta < 2 ani și 84 de zile la pacienții cu vârsta > 2 ani. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 18 ani care au fost randomizați pentru a primi apixaban au avut opțiunea de a continua tratamentul cu apixaban timp de 6 până la 12 săptămâni suplimentare în faza de extensie.

Obiectivul principal de eficacitate a fost ansamblul tuturor TEV simptomatice și asimptomatice recurente și decese legate de TEV confirmate prin imagine și adjudecate. Niciun pacient din niciunul dintre grupurile de tratament nu a avut un deces legat de TEV. Un total de 4 (2,8%) pacienți din grupul apixaban și 2 (2,8%) pacienți din grupul SOC au avut cel puțin 1 eveniment TEV recurent simptomatic sau asimptomatic.

Gradul mediu de expunere la 143 de pacienți tratați din brațul cu apixaban a fost de 84,0 zile. Expunerea a depășit 84 de zile la 67 (46,9%) pacienți. Obiectivul principal de siguranță al sângerării compozite majore

și CRNM a fost observat la 2 (1,4%) pacienți tratați cu apixaban față de 1 (1,4%) pacient cu SOC, cu un RR de 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). În toate cazurile, aceasta a vizat o sângerare CRNM. Sângerări minore au fost raportate la 51 (35,7%) pacienți din grupul apixaban și 21 (29,6%) pacienți din grupul SOC, cu un RR de 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Sângerarea majoră a fost definită ca sângerare care îndeplinește unul sau mai multe dintre următoarele criterii: a (i) sângerare fatală; (ii) sângerare evidentă clinic asociată cu o scădere a Hgb de cel puțin 20 g/l (2 g/dl) într-o perioadă de 24 de ore; (iii) sângerări retroperitoneale, pulmonare, intracraniene sau care implică în alt mod sistemul nervos central; și (iv) sângerare care necesită intervenție chirurgicală într-o sală de operație (inclusiv radiologie intervențională).

Sângerarea CRNM a fost definită ca sângerare care satisface unul sau ambele dintre următoarele: (i) sângerare evidentă pentru care se administrează un produs sanguin și care nu este direct atribuită stării medicale de bază a subiectului și (ii) sângerare care necesită intervenții medicale sau chirurgicale. intervenție pentru restabilirea hemostazei, altfel decât într-o sală de operații.

Sângerarea minoră a fost definită ca orice dovadă evidentă sau macroscopică de sângerare care nu îndeplinește criteriile de mai sus, fie pentru sângerare majoră, fie pentru sângerare non-majoare relevante clinic. Sângerarea menstruală a fost clasificată ca un eveniment hemoragic minor, mai degrabă decât ca un eveniment nemajor relevant clinic.

La 53 de pacienți care au intrat în faza de extensie și au fost tratați cu apixaban, nu a fost raportat niciun eveniment de TEV recurent simptomatic și asimptomatic sau mortalitate legată de TEV. Niciun pacient în faza de extensie nu a prezentat un eveniment major adjudecat sau un eveniment de sângerare CRNM. Opt (8/53; 15,1%) pacienți în faza de extensie au prezentat evenimente hemoragice minore. Au existat 3 decese în grupul cu apixaban și 1 decedat în grupul SOC, toate acestea fiind evaluate ca nerelevante de tratament de către investigator. Niciunul dintre aceste decese nu s-a datorat unui TEV sau a unui eveniment hemoragic conform adjudecării efectuate de comitetul independent de adjudecare a evenimentului.

Baza de date de siguranță pentru apixaban la copii și adolescenți se bazează pe Studiul CV185325 pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurentă, completat cu studiul PREVAPIX-ALL și studiul SAXOPHONE în profilaxia primară a TEV și studiul cu doză unică CV185118. Include 970 de copii și adolescenți, dintre care 568 au primit apixaban.

Nu există nicio indicație pediatrică autorizată pentru profilaxia primară a TEV

Prevenirea TEV la copii și adolescenți cu leucemie limfoblastică acută sau limfom limfoblastic (ALL, LL) În studiul PREVAPIX-ALL, un total de 512 pacienți cu vârsta ≥ 1 până la < 18 cu LAL sau LL nou diagnosticați, supuși chimioterapiei de inducție, inclusiv asparaginaza prin intermediul unui dispozitiv de acces venos central, au fost randomizați 1:1 la tromboprofilaxie deschisă cu apixaban. sau standard de îngrijire (fără anticoagulare sistemică). Apixaban a fost administrat conform unui regim de doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții care au primit 2,5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 13). Apixaban a fost furnizat sub formă de comprimat de 2,5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală de 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul cu apixaban a fost de 25 de zile.

Table 13: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul PREVAPIX-ALL

Intervalul de greutate	Mod de administrare
6 până la < 10.5 kg	0.5 mg de două ori pe zi

10.5 până la < 18 kg	1 mg de două ori pe zi
18 până la < 25 kg	1.5 mg de două ori pe zi
25 până la < 35 kg	2 mg de două ori pe zi
≥ 35 kg	2.5 mg de două ori pe zi

Obiectivul principal de eficacitate a fost un compus din tromboză venoasă profundă nefatală, simptomatică și asimptomatică adjudecată, embolie pulmonară, tromboză sinusală venoasă cerebrală și deces asociat cu tromboembolismul venos. Incidența obiectivului primar de eficacitate a fost de 31 (12,1%) în brațul cu apixaban față de 45 (17,6%) în brațul de îngrijire standard. Reducerea riscului relativ nu a atins semnificație.

Obiectivele de siguranță au fost adjudecate conform criteriilor ISTH. Obiectivul principal de siguranță, sângerarea majoră, a apărut la 0,8% dintre pacienți din fiecare braț de tratament. Sângerarea CRNM a apărut la 11 pacienți (4,3%) din brațul apixaban și 3 pacienți (1,2%) din brațul de îngrijire standard. Cel mai frecvent eveniment de sângerare CRNM care a contribuit la diferența de tratament a fost epistaxis de intensitate ușoară până la moderată. Evenimente de sângerare minore au apărut la 37 de pacienți din brațul cu apixaban (14,5%) și la 20 de pacienți (7,8%) din brațul de îngrijire standard.

Prevenirea tromboembolismului (TE) la copii și adolescenți cu boală cardiacă congenitală sau dobândită
SAXOPHONE a fost un studiu randomizat 2:1, deschis, multicentric, comparativ cu pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 18 ani cu boală cardiacă congenitală sau dobândită care necesită anticoagulare. Pacienții au primit fie apixaban, fie tromboprolaxie standard de îngrijire cu un antagonist al vitaminei K sau heparină cu greutate moleculară mică. Apixaban a fost administrat conform unui regim de doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulți care au primit o doză de 5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 14). Apixaban a fost furnizat sub formă de comprimat de 5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală de 0,4 mg/ml. Durata medie de expunere în brațul cu apixaban a fost de 331 de zile.

Table 14: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul SAXOPHONE

Intervalul de greutate	Mod de administrare
6 până la < 9 kg	1 mg două ori pe zi
9 până la < 12 kg	1.5 mg două ori pe zi
12 până la < 18 kg	2 mg două ori pe zi
18 până la < 25 kg	3 mg două ori pe zi
25 până la < 35 kg	4 mg două ori pe zi
≥ 35 kg	5 mg două ori pe zi

Obiectivul principal de siguranță, un compus de sângerare majoră definită ISTH și CRNM, a apărut la 1 (0,8%) din 126 de pacienți din brațul apixaban și 3 (4,8%) din 62 de pacienți din brațul de îngrijire standard. Obiectivele secundare de siguranță ale evenimentelor majore adjudecate, CRNM și ale tuturor evenimentelor hemoragice au fost similare ca incidență în cele două brațe de tratament. Criteriul final de siguranță secundar al întreruperii medicamentului din cauza evenimentelor adverse, intolerabilității sau sângerării a fost raportat la 7 (5,6%) subiecți din brațul apixaban și 1 (1,6%) subiect din brațul de îngrijire standard. Niciun pacient din niciunul dintre brațele de tratament nu a prezentat un eveniment tromboembolic. Nu au existat decese în niciunul dintre brațele de tratament.

Acest studiu a fost proiectat prospectiv pentru eficacitatea și siguranța descriptivă din cauza incidenței scăzute așteptate a TE și a evenimentelor hemoragice la această populație. Datorită incidenței scăzute observate a TE în acest studiu, nu a putut fi stabilită o evaluare definitivă a riscului beneficiu.

Agencia Europeană pentru Medicamente a amânat obligația de a prezenta rezultatele studiilor pentru tratamentul tromboembolismului venos cu apixaban la unul sau mai multe subgrupuri ale populației pediatrice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La adulți, biodisponibilitatea absolută a apixaban în doze de până la 10 mg este de aproximativ 50%. Apixaban este absorbit rapid cu atingerea concentrațiilor maxime (C_{max}) la 3 până 4 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimente nu afectează ASC sau C_{max} la doza de 10 mg. Apixaban poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pentru doze orale de până la 10 mg, apixaban demonstrează o farmacocinetică liniară cu creșterile proporționale ale dozei. La doze ≥ 25 mg, apixaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu scăderea biodisponibilității. Parametrii expunerii la apixaban prezintă variabilitate mică până la moderată, reflectată printr-o variabilitate individuală și interindividuală de ~20% CV și respectiv de ~30% CV.

În urma administrării orale a 10 mg de apixaban sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite dizolvate în 30 ml de apă, expunerea a fost comparabilă cu cea în urma administrării orale a 2 comprimate de 5 mg întregi. În urma administrării orale a 10 mg de apixaban sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite amestecate cu 30 g de piure de fructe, C_{max} și ASC au fost cu 21% și respectiv 16% mai mici comparativ cu administrarea a 2 comprimate de 5 mg întregi. Scăderea expunerii nu este considerate semnificativă clinic.

În urma administrării unui comprimat de apixaban 5 mg zdrobit dizolvat în 60 ml de D5W 5% și administrat prin sondă nazogastrică, expunerea a fost similară cu cea observată în alte studii clinice în care subiecților sănătoși li s-a administrat o doză orală unică de un comprimat de apixaban 5 mg.

Luând în considerare profilul farmacocinetic previzibil, proporțional cu doza al apixaban, rezultatele de biodisponibilitate din cadrul studiilor desfășurate sunt aplicabile dozelor mai mici de apixaban.

Copii și adolescenți

Apixaban este absorbit rapid, atingând concentrația maximă (C_{max}) la aproximativ 2 ore după administrarea unei doze unice.

Distribuție

La adulți, legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 87%. Volumul de distribuție (VSE) este de aproximativ 21 litri.

Metabolizare și eliminare

Apixaban are multiple căi de eliminare. La adulți, din doza administrată de apixaban, aproximativ 25% se găsește sub forma metaboliților, în timp ce majoritatea a fost regăsită în fecale. La adulți, eliminarea pe cale renală a apixaban reprezintă aproximativ 27% din clearance-ul total. În studiile clinice și nonclinice, a fost observată contribuția suplimentară la eliminare prin excreție biliară și excreție direct la nivelul tractului intestinal.

La adulți, apixaban are un clearance total de aproximativ 3,3 l/oră și un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore.

În pediatrie, apixaban are un clearance aparent total de aproximativ 3,0 l/h.

O-demetilarea și hidroxilarea la fracțiunea 3-oxopiperidinil reprezintă locurile majore de metabolizare. Apixaban este metabolizat în principal pe calea CYP3A4/5 cu intervenții minore de la CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 și 2J2. Apixaban sub forma nemodificată este principalul compus care se regăsește în plasma umană, fără metaboliți activi prezenți în circulație. Apixaban este un substrat al proteinelor transportoare, gp-P (glicoproteina-P) și proteina de rezistență față de cancerul mamar (BCRP – breast cancer resistance protein).

Nu sunt disponibile date privind legarea apixaban de proteinele plasmatice specifice populației pediatrice.

Vârstnici

Pacienții vârstnici (peste 65 de ani) au prezentat concentrații plasmatice mai mari decât pacienții mai tineri, valorile medii ASC fiind cu aproximativ 32% mai mari și fără diferențe în C_{max}.

Insuficiența renală

Nu s-a observat nicio influență a alterării funcției renale asupra concentrației plasmatice maxime a apixaban. În urma evaluării prin măsurarea clearance-ului creatininei, a existat o creștere a expunerii la apixaban corelată cu scăderea funcției renale. Față de indivizii cu clearance-ul creatininei normal, la indivizii cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 51-80 ml/min), moderată (clearanceul creatininei de 30-50 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei de 15-29 ml/min), concentrațiile plasmatice ale apixaban (ASC) au crescut cu 16, 29 și respectiv 44%. Insuficiența renală nu a avut niciun efect evident asupra legăturii dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-FXa. La subiecții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), ASC pentru apixaban a crescut cu 36% atunci când s-a administrat o singură doză de apixaban 5 mg imediat după hemodializă, comparativ cu valoarea observată la subiecții cu funcție renală normală. Hemodializa, inițiată la două ore după administrarea unei singure doze de apixaban 5 mg, a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la acești subiecți cu BRST, corespunzând unui clearance prin dializă pentru apixaban de 18 ml/min. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de gestionare a supradozajului cu apixaban.

La copii și adolescenți cu vârsta ≥ 2 ani, insuficiența renală severă este definită ca o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) mai mică de 30 ml/min/1,73 m² suprafață corporală (BSA). În Studiul CV185325, la pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani, pragurile care definesc insuficiența renală severă în funcție de sex și vârstă postnatală sunt rezumate în Tabelul 15 de mai jos; fiecare corespunde unui eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA pentru pacienții cu vârsta ≥ 2 ani.

Table 15: Pragurile de eligibilitate a RFG pentru studiul CV185325

Vârsta postnatală (sex)	Intervalul de referință RFG (ml/min/1,73 m ²)	Pragul de eligibilitate a RFG*
1 săptămână (masculin și feminin)	41 ± 15	≥ 8
2–8 săptămâni (masculin și feminin)	66 ± 25	≥ 12
> 8 săptămâni până la < 2 ani (masculin și feminin)	96 ± 22	≥ 22
2–12 ani (masculin și feminin)	133 ± 27	≥ 30
13–17 ani (masculin)	140 ± 30	≥ 30
13–17 ani (feminin)	126 ± 22	≥ 30

*Pragul de eligibilitate pentru participarea la studiul CV185325, unde rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) a fost calculată conform ecuației Schwartz actualizate (Schwartz, GJ și colab., CJASN 2009). Acest prag pe protocol a corespuns cu eGFR sub care un pacient potențial a fost considerat a avea „funcție renală inadecvată” care a împiedicat participarea la studiul CV185325.

Fiecare prag a fost definit ca un eGFR < 30% din 1 deviație standard (SD) sub intervalul de referință GFR pentru vârstă și sex. Valorile prag pentru pacienții cu vârstă < 2 ani corespund unui eGFR < 30 ml/min/1,73 m², definiția convențională a insuficienței renale severe la pacienții cu vârstă > 2 ani.

Pacienții copii cu rate de filtrare glomerulară ≤ 55 ml/min/1,73 m² nu au participat la Studiul CV185325, deși cei cu insuficiență renală ușoară până la moderată (eGFR ≥ 30 până la < 60 ml/min/1,73 m² BSA) au fost eligibili. Pe baza datelor la adulți și a datelor limitate la toți copiii tratați cu apixaban, nu este necesară ajustarea dozei la copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența hepatică

Într-un studiu ce a comparat 8 subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, scor Child-Pugh A 5 (n=6) și 6 (n=2) cu 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată, scor Child-Pugh B 7 (n=6) și scor 8 (n=2), cu 16 voluntari sănătoși de control, farmacocinetica și farmacodinamia apixaban după o doză unică de 5 mg nu au fost modificate la subiecții cu insuficiență hepatică. Modificările privind activitatea antifactor Xa și ale INR au fost comparabile între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și subiecții sănătoși.

Apixaban nu a fost studiat la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Sex

Expunerea la apixaban a fost cu aproximativ 18% mai mare la femei față de bărbați. Diferențele de sex în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Origine etnică și rasă

Rezultatele studiilor de fază I nu au evidențiat diferențe ale farmacocineticii apixaban între subiecții de rasă albă/caucazieni, asiatici și de rasă neagră/afroamericani. Rezultatele din analize populaționale de farmacocinetică la pacienți tratați cu apixaban au fost, în general, în concordanță cu cele din studiile de fază I.

Diferențele de proprietăți farmacocinetice legate de originea etnică și rasă nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Greutate corporală

Comparând expunerea la apixaban la subiecți cu greutatea corporală de 65 până la 85 kg față de cei cu greutate corporală > 120 kg, a rezultat o expunere cu aproximativ 30% mai mică, în timp ce greutatea corporală < 50 kg a fost asociată cu o expunere cu aproximativ 30% mai mare.

Administrarea apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă pe nivel de greutate.

Relație farmacocinetică/farmacodinamie

La adulți, relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) între concentrația plasmatică a apixaban și câteva criterii finale farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa (AXA), INR, TP, aPTT) a fost evaluată după administrarea unei game largi de doze (0,5 – 50 mg). Relația dintre concentrația plasmatică de apixaban și activitatea anti-factor Xa a fost descrisă cel mai bine prin modelul liniar. Relația FC/FD observată la pacienți a fost în concordanță cu cea stabilită la subiecții sănătoși.

În mod similar, rezultatele evaluării PK/PD cu apixaban pediatric indică o relație liniară între concentrația de apixaban și AXA. Acest lucru este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale

farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrio-fetale și toxicitatea juvenilă.

Efectele majore observate în studiile de toxicitate după doze repetate au fost acelea legate de acțiunea farmacodinamică a apixaban asupra parametrilor de coagulare a sângelui. În studiile de toxicitate, a fost observată fie o mică tendință de apariție a sângerărilor, fie niciuna. Cu toate acestea, deoarece acest rezultat se poate datora unei sensibilități mai scăzute la modelele animale față de om, acest rezultat trebuie interpretat cu precauție atunci când se extrapolează la om.

În laptele de șobolan, s-a constatat un raport mare lapte/plasmă maternă (Cmax aproximativ 8, ASC aproximativ 30), posibil din cauza transportului activ în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloza microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică(E468)
Laurilsulfat de sodiu(E487)
Stearat de magneziu(E470b)

Film:

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere PVC/PVdC-Alu

Mărimea ambalajului

Cutii a câte 14, 20, 28, 56, 60, 168, și 200 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park,
Paola PLA 3000,
Malta.

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16175/2025/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2025