

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Apixaban Teva B.V. 5 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 5 mg conține lactoză 102 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat filmat, oval, de culoare roz pal, inscripționat cu “TV” pe o parte și cu “G2” pe cealaltă parte a comprimatului. Dimensiune: diametru de 9,9 – 10,5 mm; lățime de 5,0 – 5,6 mm, grosime de 4,2 – 4,8 mm.

**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, precum accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă  $\geq 75$  ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA  $\geq$  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 din punct de vedere hemodinamic).

Copii și adolescenți

Tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) și prevenirea TEV recurente la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani.

**4.2 Doze și mod de administrare**DozePrevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (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  $\geq 80$  ani, greutatea corporală  $\leq 60$  kg sau creatinina serică  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoli/l).

Tratamentul trebuie continuat pe termen îndelungat.

Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea 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 recomandărilor din ghidurile de practică medicală actuale, 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-Schemă terapeutică recomandată (tETV)**

|                                                                                                          | Schema 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               |
| Prevenirea 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 recurente la copii și adolescenți

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

Tratamentul cu apixaban la pacienții copii și adolescenți se bazează pe stabilirea dozelor în funcție de greutatea corporală. Doza recomandată de apixaban la copii și adolescenți cu greutatea de  $\geq 35$  kg este prezentată în Tabelul 2.

**Tabelul 2: Recomandări privind doza pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la copii și adolescenți cu greutatea  $\geq 35$  kg**

| Greutatea (kg) | Zilele 1-7              |                     | Ziua 8 și următoarele zile |                     |
|----------------|-------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
|                | Schema de administrare  | Doza zilnică maximă | Schema de administrare     | Doza zilnică maximă |
| $\geq 35$      | 10 mg de două ori pe zi | 20 mg               | 5 mg de două ori pe zi     | 10 mg               |

Apixaban Teva B.V. comprimate filmate nu este adecvat pentru tratament la pacienții copii și adolescenți cu greutatea mai mică de 35 kg. A se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru Apixaban granule în capsule pentru deschidere și Apixaban granule drajefiate în plicuri pentru acești pacienți.

Pe baza recomandărilor din ghidurile de practică medicală actuale privind tratamentul TEV la copii și adolescenți, durata întregului tratament trebuie individualizată după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului și a riscului de sângerare (vezi pct 4.4).

Omiterea administrării unei doze la 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, și pacientul nu trebuie să ia două doze în dimineața următoare. Pacientul trebuie să continue cu administrarea uzuală de două ori pe zi așa cum este recomandat în ziua următoare.

#### Schimbarea tratamentului

Schimbarea tratamentului de la anticoagulante parenterale la Apixaban Teva B.V. (și viceversa) poate fi făcută la momentul următoarei doze de administrat (vezi pct. 4.5). Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

#### Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Apixaban Teva B.V.

La trecerea pacienților de la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Apixaban Teva B.V., trebuie oprit tratamentul cu warfarină sau cu un alt AVK și inițiat tratamentul cu Apixaban Teva B.V. atunci când valoarea INR (*international normalized ratio*) este  $< 2$ .

#### Schimbarea tratamentului de la Apixaban Teva B.V. la AVK

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

#### Vârșnici

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  $\geq 80$  ani sau cu greutatea corporală  $\leq 60$  kg, este necesară o reducere a dozelor (a se vedea *Reducerea dozei*, așa cum este descris mai sus). În lipsa altor criterii pentru reducerea dozelor (vârstă, greutate corporală), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

La pacienții adulți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/minut) 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/minut 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 obținute la adulți și a datelor limitate obținute la copii și adolescenți (vezi pct 5.2), nu este necesară ajustarea dozei la pacienții 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

Apixaban Teva B.V. 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 (clasa Child-Pugh 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, Apixaban Teva B.V. trebuie utilizat cu prudență la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu apixaban, 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 o doză fixă 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 timp ce sunt supuși 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.

Pentru pacienții netratați anterior cu anticoagulante, trebuie avută în vedere excluderea prezenței unui tromb al atriului stâng utilizând o abordare ghidată imagistic (de exemplu, ecocardiografie transesofagiană (TEE) sau scanare prin tomografie computerizată (CT)) înainte de cardioversie, în conformitate cu ghidurile medicale stabilite.

Pentru pacienții care încep tratamentul cu apixaban, trebuie administrate 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). Regimul de dozare trebuie redus 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. Regimul de dozare trebuie redus 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 obținută confirmarea faptului

că pacientul a luat apixaban așa cum a fost prescris. Deciziile cu privire la începerea și durata tratamentului trebuie să aibă în vedere recomandările stabilite din ghidul pentru tratamentul anticoagulant la pacienții supuși cardioversiei.

#### *Pacienți cu FANV și sindrom coronarian acut (SCA) și/sau angioplastie coronariană*

Există o experiență clinică limitată a utilizării tratamentului cu apixaban în doza recomandată pentru pacienții cu FANV în cazurile în care este necesară administrarea în asociere cu antiagregante plachetare la pacienți cu SCA și/sau supuși angioplastiei coronariene după obținerea hemostazei (vezi pct. 4.4, 5.1).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Apixaban Teva B.V. la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și mai puțin de 18 ani nu au fost stabilite pentru alte indicații decât tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente. Nu sunt disponibile date la nou-născuți și pentru alte indicații (vezi de asemenea punctul 5.1). Prin urmare, Apixaban Teva B.V. nu este recomandat pentru utilizare la nou-născuți, 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 recurente.

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

#### Mod de administrare la adulți, copii și adolescenți

##### Administrare orală

Apixaban Teva B.V. trebuie administrat cu apă, cu sau fără alimente.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele de Apixaban Teva B.V. 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 Apixaban Teva B.V. pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazogastrică (vezi pct. 5.2). Comprimatele de Apixaban Teva B.V. zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 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 apixaban trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor de sângerare. Este recomandat să fie utilizat cu precauție în afecțiuni cu risc crescut de

hemoragie. Administrarea apixaban 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).

Pentru adulți este disponibil un medicament reversibil specific (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixabanului. Siguranța și eficacitatea acestuia nu au fost însă stabilite la pacienții pediatrici (a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Poate fi luată în considerare administrarea transfuziei de plasmă proaspătă congelată, concentratelor de complex protrombinic (CCP) sau factorului VIIa recombinant. Cu toate acestea, nu există experiență clinică privind utilizarea medicamentelor CCP cu 4 factori pentru a inversa sângerarea la copii, adolescenți 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 în monoterapie sau dublă terapie cu antiagreganți plachetari, trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiilor potențiale comparativ cu riscurile potențiale înainte de asocierea acestei terapii cu apixaban.

Într-un studiu clinic la pacienți adulți cu fibrilație atrială, utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic (AAS) a crescut riscul de sângerare majoră cu apixaban de la 1,8% pe an la 3,4% pe an și a crescut riscul de sângerare cu warfarină de la 2,7% pe an la 4,6% pe an. În acest studiu clinic, utilizarea concomitentă a dublei terapii antiplachetare a fost limitată (2,1%) (vezi pct. 5.1).

Un studiu clinic a înrolat pacienți cu fibrilație atrială cu SCA și/sau supuși ICP și cu o perioadă planificată de tratament cu un inhibitor P2Y<sub>12</sub>, cu sau fără terapie cu AAS și anticoagulant pe cale orală (fie apixaban sau AVK) timp de 6 luni. Utilizarea concomitentă de AAS a crescut riscul de sângerare majoră conform ISTH, (Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază, International Society on Thrombosis and Haemostasis ISTH) sau CRNM (sângerare semnificativă clinic care nu este majoră – 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 pacienți 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 cărora li 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 apixaban nu este recomandată în aceste situații.

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

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (AOAD), incluzând apixaban, nu sunt recomandate la pacienții cu antecedente de tromboză diagnosticată 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 apărută 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 prin raportare la gradul de urgență al intervenției.

Administrarea apixaban 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).

În cazul pacienților supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială nu este necesară întreruperea tratamentului cu apixaban (vezi pct. 4.2, 4.3, și 4.5).

#### Întreruperea temporară

Întreruperea administrării medicamentelor anticoagulante, inclusiv a apixabanului, 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.

#### Puncția sau anestezie spinală/epidurală

Atunci când se utilizează rahianestezia (anestezia spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală la pacienții în tratament cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă un risc de apariție a hematoamelor spinale sau epidurale care pot determina paralizie pe termen lung sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea postoperatorie a cateterelor epidurale permanente sau utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Cateterele epidurale sau intratecale locale trebuie extrase cu cel puțin 5 ore înainte de administrării primei doze de apixaban. Riscul poate fi crescut de asemenea de puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru semne și simptome de afectare neurologică (de exemplu, amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor, disfuncții ale vezicii urinare sau intestinului). Dacă se observă tulburări neurologice, sunt necesare diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian medicul trebuie să evalueze beneficiul potențial față de riscul potențial la pacienții aflați sub tratament

anticoagulant sau la pacienții 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 2x 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 pentru toate medicamentele anticoagulante noi, experiența privind blocada spinală este limitată, și de aceea se recomandă precauție deosebită la utilizarea apixabanului în prezența blocadei spinale.

Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau îndepărtării cateterului spinal la pacienții copii și adolescenți în timpul tratamentului cu apixaban. În astfel de cazuri, întrerupeți administrarea apixabanului și luați în considerare administrarea parenterală a unui anticoagulant cu acțiune de scurtă durată.

#### Pacienți cu EP instabili din punct de vedere 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

Pacienții cu cancer activ pot prezenta un risc crescut atât de tromboembolism venos, cât și de evenimente hemoragice. Atunci când apixaban este luat în considerare pentru tratamentul TVP sau EP la pacienții cu cancer, trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiilor în raport cu riscurile (vezi și pct. 4.3).

#### Pacienți cu insuficiență renală

##### Pacienți adulți

Datele clinice limitate indică faptul că la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/minut) concentrațiile plasmatice 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/minut), apixaban trebuie utilizat cu precauție 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/minut) și pacienților cu creatinina serică  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta  $\geq 80$  ani sau cu greutatea corporală  $\leq 60$  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/minut sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Copiii și adolescenții cu insuficiență renală severă nu au fost studiați și în consecință nu trebuie să primească tratament cu 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

La adulții cu greutatea corporală scăzută ( $< 60$  kg) poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

### Pacienți cu insuficiență hepatică

Apixaban Teva B.V. 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 valori ale bilirubinei totale  $\geq 1,5 \times$  LSVN au fost excluși din studiile clinice. De aceea, apixaban trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2). Înainte de inițierea administrării apixaban, trebuie efectuată testarea funcției hepatice.

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

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

Utilizarea Apixaban Teva B.V. 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 expunerea la apixaban de 2 ori (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 pacienții copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP 3A4 și gp-P (vezi pct. 4.5).

### Interacțiuni cu inductori ai CYP3A4 și ai gp-P

Utilizarea concomitentă a apixabanului 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 s-a observat o diminuare a eficacității 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 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 pacienții copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP 3A4 și gp-P (vezi pct. 4.5).

### 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).

### Excipienți

Acest medicament 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 (23 mg) per comprimat, 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  $C_{max}$  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/sau 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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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; totuși, la pacienții care primesc concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și gp-P, apixaban trebuie utilizat cu precauție 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 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. În cazul apixaban au fost observate creșteri corespondente 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 pofida acestor rezultate, 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, AAS și/sau inhibitori ai P2Y<sub>12</sub>, deoarece aceste medicamente provoacă în general creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.4).

Există o experiență limitată a administrării concomitente cu alți inhibitori ai agregării plachetare (precum antagoniștii receptorilor GPIIb/IIIa, dipiridamolul, dextranul sau sulfpirazona) sau cu agenți trombolitici. Întrucât aceste tipuri de medicamente cresc riscul de sângerare, administrarea acestor medicamente concomitent cu apixaban nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente hemoragice importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS  $\leq 165$  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 ( $CI_{50} > 45 \mu\text{M}$ ) și că există un efect inhibitor slab asupra activității CYP2C19 ( $CI_{50} > 20 \mu\text{M}$ ), 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  $\mu\text{M}$ . 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.

#### *Digoxină*

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 digoxină. 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  $C_{\max}$  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*

Studiile de interacțiune nu au fost efectuate la copii și adolescenți.

Datele de interacțiune menționate mai sus au fost obținute la adulți și atenționările din secțiunea 4.4 trebuie luate în considerare pentru pacienții copii și adolescenți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date privind utilizarea apixaban la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte adverse directe sau indirecte referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3.). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea apixaban 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 (vezi pct. 5.3.). Nu poate fi exclus un risc asupra sugarilor.

Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/neînceperea tratamentului cu apixaban, având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului la mamă.

##### 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 Teva B.V. 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 4 studii clinice de fază III care au înrolat peste 15000 pacienți: peste 11000 pacienți în studiile privind FANV și peste 4000 pacienți în studiile privind tratamentul ETV (tETV), pentru o expunere totală medie de 1,7 ani și, respectiv, 221 zile (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse frecvente au fost hemoragia, contuziile, epistaxisul și hematoamele (vezi tabelul 3 pentru profilul reacțiilor adverse și categoriile de frecvență în funcție de indicație).

În studiile privind FANV, incidența generală a reacțiilor adverse de sângerare asociate cu apixaban 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 la nivelul tractului GI superior, la nivelul tractului GI inferior și la nivel rectal) 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 de sângerare asociate cu apixaban 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 pacienții adulți pentru FANV și pETV, respectiv, tETV, iar la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și  $< 18$  ani pentru tETV și prevenirea TEV recurente.

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

**Tabelul 3-Reacțiile adverse sub formă de tabel**

| 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 pacienți adulți | Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 18 ani |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Tulburări hematologice și limfatice</i>                                                                                                                                                |                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                                                                               |
| Anemie                                                                                                                                                                                    | Frecvente                                                                                                                                  | Frecvente                                                                              | Frecvente                                                                                                                     |
| Trombocitopenie                                                                                                                                                                           | Mai puțin frecvente                                                                                                                        | Frecvente                                                                              | Frecvente                                                                                                                     |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>                                                                                                                                                  |                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                                                                               |
| Hipersensibilitate, edem alergic și anafilaxie                                                                                                                                            | Mai puțin frecvente                                                                                                                        | Mai puțin frecvente                                                                    | Frecvente <sup>‡</sup>                                                                                                        |
| Prurit                                                                                                                                                                                    | Mai puțin frecvente                                                                                                                        | Mai puțin frecvente*                                                                   | Frecvente                                                                                                                     |
| Angioedem                                                                                                                                                                                 | Cu frecvență necunoscută                                                                                                                   | Cu frecvență necunoscută                                                               | Cu frecvență necunoscută                                                                                                      |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i>                                                                                                                                                    |                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                                                                               |
| Hemoragie cerebrală <sup>†</sup>                                                                                                                                                          | Mai puțin frecvente                                                                                                                        | Rare                                                                                   | Cu frecvență necunoscută                                                                                                      |
| <i>Tulburări oculare</i>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                                                                               |
| Hemoragii la nivelul ochiului (inclusiv hemoragie conjunctivală)                                                                                                                          | Frecvente                                                                                                                                  | Mai puțin frecvente                                                                    | Cu frecvență necunoscută                                                                                                      |
| <i>Tulburări vasculare</i>                                                                                                                                                                |                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                                                                               |
| Hemoragii, hematoame                                                                                                                                                                      | Frecvente                                                                                                                                  | Frecvente                                                                              | Frecvente                                                                                                                     |
| Hipotensiune arterială (inclusiv hipotensiune arterială legată de                                                                                                                         | Frecvente                                                                                                                                  | Mai puțin frecvente                                                                    | Frecvente                                                                                                                     |
| Hemoragie intraabdominală                                                                                                                                                                 | Mai puțin frecvente                                                                                                                        | Cu frecvență necunoscută                                                               | Cu frecvență necunoscută                                                                                                      |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>                                                                                                                                   |                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                                                                               |
| Epistaxis                                                                                                                                                                                 | Frecvente                                                                                                                                  | Frecvente                                                                              | Foarte frecvente                                                                                                              |
| Hemoptizie                                                                                                                                                                                | Mai puțin frecvente                                                                                                                        | Mai puțin frecvente                                                                    | Cu frecvență necunoscută                                                                                                      |
| Hemoragii la nivelul căilor                                                                                                                                                               | Rare                                                                                                                                       | Rare                                                                                   | Cu frecvență necunoscută                                                                                                      |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i>                                                                                                                                                       |                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                                                                               |
| 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                                                                              | Frecvente                                                                                                                     |
| Hematochezie                                                                                                                                                                              | Mai puțin frecvente                                                                                                                        | Mai puțin frecvente                                                                    | Frecvente                                                                                                                     |
| Hemoragie rectală, sângerare                                                                                                                                                              | Frecvente                                                                                                                                  | Frecvente                                                                              | Frecvente                                                                                                                     |
| Hemoragie retroperitoneală                                                                                                                                                                | Rare                                                                                                                                       | Cu frecvență necunoscută                                                               | Cu frecvență necunoscută                                                                                                      |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i>                                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |                                                                                        |                                                                                                                               |
| Valori anormale ale testelor funcționale hepatice, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline serice, valori crescute ale bilirubinei serice | Mai puțin frecvente                                                                                                                        | Mai puțin frecvente                                                                    | Frecvente                                                                                                                     |
| Valori crescute ale gama-glutamilttransferazei                                                                                                                                            | Frecvente                                                                                                                                  | Frecvente                                                                              | Cu frecvență necunoscută                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                          |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Valori crescute ale alanin aminotransferazei                                                                                                                                                                                                                                                                                | Mai puțin frecvente      | Frecvente                | Frecvente                     |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |                          |                               |
| Erupție cutanată tranzitorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Mai puțin frecvente      | Frecvente                | Frecvente                     |
| Alopecie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente      | Frecvente                     |
| Eritem polimorf                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Foarte rare              | Cu frecvență necunoscută | Cu frecvență necunoscută      |
| Vasculită cutanată                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Cu frecvență necunoscută | Cu frecvență necunoscută | Cu frecvență necunoscută      |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                          |                               |
| Hemoragie la nivel muscular                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Rare                     | Mai puțin frecvente      | Cu frecvență necunoscută      |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          |                          |                               |
| Hematurie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Frecventă                | Frecventă                | Frecvente                     |
| <i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                          |                          |                               |
| Hemoragie vaginală anormală, hemoragie urogenitală                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mai puțin frecvente      | Frecvente                | Foarte frecvente <sup>§</sup> |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                          |                               |
| Sângerare la nivelul locului de aplicare                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente      | Cu frecvență necunoscută      |
| <i>Investigații diagnostice</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                          |                               |
| Testul sângerării oculte pozitiv                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente      | Cu frecvență necunoscută      |
| <i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>                                                                                                                                                                                                                                                  |                          |                          |                               |
| Contuzie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Frecvente                | Frecvente                | Frecvente                     |
| Hemoragie după efectuarea unei proceduri (inclusiv hematom după efectuarea unei proceduri, hemoragie la nivelul plăgii, hematom la locul puncției vasculare și hemoragie la locul montării cateterului), secreție la nivelul plăgii, hemoragie la locul inciziei (inclusiv hematom la locul inciziei), hemoragie operatorie | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente      | Frecvente                     |
| 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 reacție anafilactică, hipersensibilitate la medicamente și hipersensibilitate.

§ Include sângerări menstruale abundente, sângerări intermenstruale și hemoragii vaginale.

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 apixaban a fost investigată într-un studiu clinic de fază I și 3 studii clinice 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 funcție de greutate ale unei forme farmaceutice de apixaban adecvată vârstei.

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

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții copii și adolescenți au fost epistaxisul și hemoragia vaginală anormală (vezi Tabelul 3 pentru profilul reacțiilor adverse și frecvențele în funcție de indicație).

La pacienții copii și adolescenți, epistaxis (foarte frecvent), hemoragie vaginală anormală (foarte frecvent), hipersensibilitate și anafilaxie (frecvent), prurit (frecvent), hipotensiune arterială (frecvent), hematochezie (frecvent), creșterea aspartat aminotransferazei (frecvent), alopecia (frecventă) și hemoragia postprocedurală (frecventă) au fost raportate mai frecvent comparativ cu adulții tratați cu apixaban, dar în aceeași categorie de frecvență ca și pacienții copii și adolescenți din brațul standard de îngrijire (BSÎ); singura excepție a fost hemoragia vaginală anormală, care a fost raportată ca fiind frecventă în BSÎ. În toate cazurile, cu excepția unuia, au fost raportate creșteri ale transaminazelor hepatice la pacienții copii și adolescenți care primeau 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 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://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 (vezi pct 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 efecte 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 al apixaban a scăzut de la 13,4 ore, în cazul administrării izolate de apixaban la 5,3 ore și, respectiv, 4,9 ore, în cazul administrării de cărbune activat la 2 și la 6 ore după apixaban. Astfel, administrarea de cărbune activat poate fi utilă în managementul supradozajului cu apixaban sau în cazul ingestiei accidentale a acestuia.

Hemodializa a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la subiecții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), atunci când s-a administrat oral o singură doză de apixaban 5 mg. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban.

Pentru situațiile în care este necesară inversarea efectului anticoagulant din cauza sângerării care pune viața în pericol sau este necontrolată, este disponibil un medicament pentru adulți de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (andexanet alfa) (vezi pct. 4.4). Administrarea de concentrate de complex protrombinic (CCP) sau de factor VIIa recombinant poate fi, de asemenea, luată în considerare. Inversarea efectelor farmacodinamice ale apixabanului, 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 de CCP cu 4 factori, cu durată de 30 minute, la subiecți sănătoși. Totuși, nu există experiență clinică privind utilizarea 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 tratați cu apixaban. Modificarea dozei de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și ajustată în funcție de ameliorarea sângerării. Pentru adulți este disponibil un medicament reversibil specific (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixabanului. Poate fi luată în considerare administrarea transfuziei de plasmă proaspătă congelată, concentratelor de complex protrombinic (CCP) sau factorului VIIa recombinant.

În funcție de disponibilitatea locală, în cazul unei sângerări importante trebuie solicitată o consultație de specialitate din partea unui medic hematolog cu expertiză 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 factorului Xa). Ca urmare a inhibării factorului Xa, 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 un grad 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-factor Xa (AFXa) evidențiată prin reducerea activității enzimatică a factorului Xa în multiple kit-uri comerciale anti-factor Xa, cu toate acestea rezultatele diferă între kit-uri. Datele din studii clinice la adulți sunt disponibile numai pentru testul cromogenic Rotachrom<sup>®</sup> pentru heparină. Activitatea anti-factor Xa 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-factor Xa este aproximativ lineară într-un interval larg de doze de apixaban. Rezultatele studiilor efectuate la copii și adolescenți cu apixaban indică faptul că relația liniară între concentrația de apixaban și AF Xa este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Aceasta oferă sprijin mecanismului documentat de acțiune al apixaban ca inhibitor selectiv al factorului Xa.

Tabelul 4 de mai jos prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa pentru fiecare indicație la adulți. 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**

|                                                                            | Apixaban C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | Apixaban C <sub>min</sub><br>(ng/ml) | Apixaban activitate<br>maximă anti-factor<br>Xa (UI/ml) | Apixaban activitate<br>minimă anti-factor<br>Xa (UI/ml) |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                            | Mediana [a 5-a, a 95-a percentilă]   |                                      |                                                         |                                                         |
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: FANV    |                                      |                                      |                                                         |                                                         |
| 2,5 mg de două ori<br>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<br>zi                                                  | 171 [91, 321]                        | 103 [41, 230]                        | 2,6 [1,4, 4,8]                                          | 1,5 [0,61, 3,4]                                         |
| Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) |                                      |                                      |                                                         |                                                         |
| 2,5 mg de două ori<br>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<br>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<br>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 la copii și adolescenți cu apixaban au utilizat testul STA® Liquid Anti-Xa apixaban. Rezultatele acestor studii indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și activitatea anti-Factor Xa (AFXa) este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Aceasta oferă sprijin mecanismului documentat de acțiune al apixaban ca inhibitor selectiv al factorului Xa.

În ceea ce privește nivelurile de greutate între 9 și ≥ 35 kg în studiul CV185155, media geometrică (%CV) AFXa min și AFXa max a variat între 27,1 (22,2) ng/ml și 71,9 (17,3) ng/ml, corespunzător mediei geometrice (%CV) C<sub>minss</sub> și C<sub>maxss</sub> de 30,3 (22) ng/ml și 80,8 (16,8) ng/ml. Expunerile obținute în aceste intervale AFXa utilizând regimul de dozare la copii și adolescenți 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.

În ceea ce privește nivelurile de greutate între 6 și ≥ 35 kg în studiul CV185362, media geometrică (%CV) AFXa min și AFXa max a variat între 67,1 (30,2) ng/ml și 213 (41,7) ng/ml, și, corespunzător mediei geometrice (%CV) C<sub>minss</sub> și C<sub>maxss</sub> de 71,3 (61,3) ng/ml și 230 (39,5) ng/ml. Expunerile obținute în aceste intervale AFXa utilizând regimul de dozare la copii și adolescenți 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.

În ceea ce privește nivelurile de greutate între 6 și ≥ 35 kg în studiul CV185325, media geometrică (%CV) AFXa min și AFXa max a variat între 47,1 (57,2) ng/ml și 146 (40,2) ng/ml, și, corespunzător mediei geometrice (%CV) C<sub>minss</sub> și C<sub>maxss</sub> de 50 (54,5) ng/ml și 144 (36,9) ng/ml. Expunerile obținute în aceste intervale AFXa utilizând regimul de dozare la copii și adolescenți 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 anticipată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa pentru studiile la copii și adolescenți sugerează că trecerea de la valori maxime la valori minime în starea de echilibru a concentrațiilor de apixaban și a nivelurilor de AFXa a fost de aproximativ 3 ori (min, max: 2,65-3,22) în populația generală.

## Eficacitate și siguranță clinică

### Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV)

În total, 23799 pacienți adulți au fost randomizați în studiile clinice (ARISTOTLE: apixaban comparativ cu warfarină, AVERROES: apixaban comparativ cu AAS), incluzând 11927 randomizați la 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 non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori suplimentari de risc, cum sunt:

- accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente
- vârstă  $\geq 75$  ani
- hipertensiune arterială
- diabet zaharat
- insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA  $\geq$  II)

### Studiul ARISTOTLE

În studiul ARISTOTLE, au fost randomizați în total 18201 pacienți adulți la 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 CHADS<sub>2</sub> a fost de 2,1 și 18,9% dintre pacienți au prezentat accident vascular cerebral sau AIT în antecedente.

În cadrul studiului, apixaban a obținut o superioritate semnificativă statistic din punct de vedere al criteriului principal de evaluare reprezentat de 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**

|                                                  | <b>Apixaban<br/>N=9120<br/>n (%/an)</b> | <b>Warfarină<br/>N=9081<br/>n (%/an)</b> | <b>Risc relativ<br/>(Î 95%)</b> | <b>Valoarea p</b> |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 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 la 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).

Principalele criterii de evaluare secundare reprezentate de 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 1 din studiu. Superioritatea semnificativă statistic a fost, de asemenea, obținută în cazul criteriilor secundare cheie reprezentate atât de sângerările majore cât și de 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**

|                                       | <b>Apixaban</b><br><b>N = 9088</b><br><b>n (%/an)</b> | <b>Warfarină</b><br><b>N = 9052</b><br><b>n (%/an)</b> | <b>Risc relativ</b><br><b>(Î 95%)</b> | <b>Valoarea p</b> |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| <b>Rezultatele privind sângerarea</b> |                                                       |                                                        |                                       |                   |
| 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          |
| <b>Alte criterii</b>                  |                                                       |                                                        |                                       |                   |
| 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)

† Relevant clinic, non-major

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 privind eficacitatea în subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS<sub>2</sub>, 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 la nivelul tractului GI superior, sângerările la nivelul tractului GU inferior 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 CHADS<sub>2</sub>, 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 adulți, considerați de către investigatori că nu sunt candidați pentru tratamentul cu AVK, au fost randomizați la 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 substanța activă pentru o perioadă medie de 14 luni. Vârsta medie a fost de 69,9 ani, scorul CHADS<sub>2</sub> 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 CHADS<sub>2</sub> = 1 și lipsa recomandării AVK de către medic (21,3%), lipsa de complianță a pacientului cu privire la respectarea instrucțiunilor legate de administrarea medicamentelor AVK (15,0%) și dificultate/dificultate anticipată de a contacta pacientul în cazul necesității de schimbare urgentă a dozei (11,7%).

AVERROES a fost încheiat prematur 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 a tratamentului 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 obținut 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: Principalele rezultate de eficacitate la pacienții cu fibrilație atrială în studiul AVERROES**

|                                                                                  | <b>Apixaban</b><br>N = 2807<br>n (%/an) | <b>AAS</b><br>N = 2791<br>n (%/an) | <b>Riscul relativ</b><br>(Î 95%) | <b>Valoarea p</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| 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 nespecificat                                                        | 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 de evaluare 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**

|                  | <b>Apixaban</b><br>N = 2798<br>n(%/an) | <b>AAS</b><br>N = 2780<br>n (%/an) | <b>Risc relativ</b><br>(Î 95%) | <b>Valoarea p</b> |
|------------------|----------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| 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*)

† Eveniment non-major relevant clinic (*Clinically Relevant Non-Major*)

#### Pacienți cu FANV și SCA și/sau supuși angioplastiei coronariene

AUGUSTUS, un studiu deschis randomizat, controlat, cu design factorial 2x2, a înrolat 4614 pacienți adulți cu FANV care prezentau SCA (43%) și/sau au fost supuși angioplastiei coronariene (56%). Toți pacienții au primit tratament de fond cu un inhibitor de P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) prescris conform standardului local de îngrijire.

Pacienții au fost randomizați, la interval de până la 14 zile după SCA și/sau angioplastia coronariană, fie la tratament cu apixaban în doză de 5 mg de două ori pe zi (2,5 mg de două ori pe zi dacă erau întrunite două sau mai multe criterii de reducere a dozei; 4,2% au fost tratați cu doza redusă) sau AVK, fie la tratament cu AAS (81 mg o dată pe zi) sau placebo. Vârsta medie a fost de 69,9 ani, 94% dintre pacienții randomizați aveau un scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC > 2 și 47% aveau un scor HAS-BLED > 3. În cazul pacienților randomizați la AVK, proporția timpului în intervalul terapeutic (TTR) (INR 2-3) a fost de 56%, dintre care 32% din timp sub TTR și 12% peste TTR.

Obiectivul principal al studiului AUGUSTUS a fost evaluarea siguranței, criteriul principal de evaluare fiind reprezentat de hemoragiile majore conform ISTH sau hemoragiile CRNM. În cadrul comparației

apixaban cu AVK, evenimentele vizate de criteriul principal, hemoragiile majore ISTH sau hemoragiile CRNM în luna 6, au survenit la 241 (10,5%) și 332 (14,7%) pacienți în brațul de tratament cu apixaban și, respectiv, cu AVK (RR=0,69; ÎI 95%: 0,58, 0,82; valoare p bidirecțională <0,0001 pentru non-inferioritate și valoare p<0,0001 pentru superioritate). În ceea ce privește tratamentul cu AVK, analize suplimentare pe subgrupuri în funcție de TTR au evidențiat că cea mai mare rată a sângerărilor s-a corelat cu cea mai mică cuartilă a TTR. Rata sângerărilor a fost similară între apixaban și cea mai mare cuartilă a TTR.

În cadrul comparației AAS cu placebo, evenimentele vizate de criteriul principal de evaluare a siguranței, hemoragiile majore ISTH sau hemoragiile CRNM în luna 6, au survenit la 367 (16,1%) și 204 (9,0%) pacienți în brațul de tratament cu AAS și, respectiv, cu placebo (RR=1,88; ÎI 95%: 1,58, 2,23; valoare p bidirecțională <0,0001).

La pacienții tratați cu apixaban în mod specific, hemoragiile majore sau CRNM au survenit la 157 (13,7%) și la 84 (7,4%) pacienți din brațul cu AAS și, respectiv, cu placebo. La pacienții tratați cu AVK, hemoragiile majore sau CRNM au fost înregistrate la 208 (18,5%) și 122 (10,8%) pacienți din brațul de tratament cu AAS, respectiv placebo.

Alte efecte ale tratamentului au fost evaluate conform obiectivului secundar al studiului, prin intermediul criteriilor compuse de evaluare.

În cadrul comparației apixaban cu AVK, evenimentele vizate de criteriul compus reprezentat de deces sau respitalizare au survenit la 541 (23,5%) și 632 (27,4%) pacienți în brațul de tratament cu apixaban și, respectiv, cu AVK. Evenimentele aferente criteriului de evaluare compus reprezentat de decese sau evenimente ischemice (accident vascular cerebral, infarct miocardic, tromboză cu stent sau revascularizare urgentă) au survenit la 170 (7,4%) și 182 (7,9%) pacienți în brațul cu apixaban și, respectiv, cu AVK.

În cadrul comparației AAS cu placebo, evenimentele evaluate prin criteriul compus reprezentat de deces sau respitalizări au survenit la 604 (26,2%) și 569 (24,7%) pacienți în brațul de tratament cu AAS și, respectiv, cu administrare de placebo. Evenimentele vizate de criteriul compus reprezentat de decese sau evenimente ischemice (accident vascular cerebral, infarct miocardic, tromboză cu stent sau revascularizare urgentă) au fost înregistrate la 163 (7,1%) și 189 (8,2%) pacienți în brațul cu AAS și, respectiv, în brațul cu administrare de placebo.

#### Pacienți supuși cardioversiei

EMANATE, un studiu multicentric cu regim deschis, a înrolat 1500 de pacienți adulți care fie nu fuseseră tratați anterior cu anticoagulante, fie fuseseră pre-tratați timp de mai puțin de 48 de ore, și programați pentru cardioversie pentru FANV. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 la grupul de tratament cu apixaban sau la grupul de tratament cu 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 pentru adulți (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparină/warfarină, AMPLIFY-EXT: apixaban versus 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 adjuocate de un comitet independent care nu cunoștea alocarea la tratament.

### Studiul AMPLIFY

În studiul AMPLIFY, un număr total de 5395 pacienți adulți 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  $\geq 2$ ) 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 (Î 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 adjuocat (TVP nonletală sau EP nonletală) sau decesele corelate cu ETV (vezi tabelul 9).

**Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY**

|                                                  | <b>Apixaban<br/>N=2609 n (%)</b> | <b>Enoxaparină/<br/>Warfarină<br/>N=2635<br/>n (%)</b> | <b>Risc relativ<br/>(Î 95%)</b> |
|--------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 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 consecventă în rândul pacienților 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 la nivelul subgrupurilor, care au inclus vârsta, sexul, indicele de masă corporală (IMC), statusul funcției renale, amplexarea 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**

|               | <b>Apixaban<br/>N=2676 n (%)</b> | <b>Enoxaparină/<br/>Warfarină N=2689<br/>n (%)</b> | <b>Risc relativ (ÎI 95%)</b> |
|---------------|----------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|
| 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 adjudicate 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 adjudicate 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 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 demonstrat superioritate statistică față de placebo conform criteriului 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**

|                                              | <b>Apixaban<br/>2,5 mg<br/>(N=840)</b> | <b>Apixaban<br/>5,0 mg<br/>(N=813)</b> | <b>Placebo<br/>(N=829)</b> | <b>Risc relativ (ÎI 95%)</b>           |                                        |
|----------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|                                              | <b>n (%)</b>                           |                                        |                            | <b>Apixaban 2,5 mg<br/>vs. placebo</b> | <b>Apixaban 5,0 mg<br/>vs. placebo</b> |
| ETV recurente<br>sau deces de<br>orice cauză | 19 (2,3)                               | 14 (1,7)                               | 77 (9,3)                   | 0,24<br>(0,15, 0,40) <sup>¥</sup>      | 0,19<br>(0,11, 0,33) <sup>¥</sup>      |
| TVP*                                         | 6 (0,7)                                | 7 (0,9)                                | 53 (6,4)                   |                                        |                                        |
| EP*                                          | 7 (0,8)                                | 4 (0,5)                                | 13 (1,6)                   |                                        |                                        |
| Deces de orice<br>cauză                      | 6 (0,7)                                | 3 (0,4)                                | 11 (1,3)                   |                                        |                                        |
| ETV recurente<br>sau deces asociat<br>ETV    | 14 (1,7)                               | 14 (1,7)                               | 73 (8,8)                   | 0,19<br>(0,11, 0,33)                   | 0,20<br>(0,11, 0,34)                   |
| ETV recurente<br>sau deces de<br>cauză CV    | 14 (1,7)                               | 14 (1,7)                               | 76 (9,2)                   | 0,18<br>(0,10, 0,32)                   | 0,19<br>(0,11, 0,33)                   |
| TVP<br>nonletală <sup>†</sup>                | 6 (0,7)                                | 8 (1,0)                                | 53 (6,4)                   | 0,11<br>(0,05, 0,26)                   | 0,15<br>(0,07, 0,32)                   |

|                           |         |         |          |                      |                      |
|---------------------------|---------|---------|----------|----------------------|----------------------|
| EP nonletală <sup>†</sup> | 8 (1,0) | 4 (0,5) | 15 (1,8) | 0,51<br>(0,22, 1,21) | 0,27<br>(0,09, 0,80) |
| Deces asociat ETV         | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 7 (0,8)  | 0,28<br>(0,06, 1,37) | 0,45<br>(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 stabilite în funcție de 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 a 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<br>2,5 mg<br>(N=840) | Apixaban<br>5,0 mg<br>(N=811) | Placebo<br>(N=826) | Risc relativ (ÎI 95%)          |                                |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                  |                               |                               |                    | Apixaban 2,5 mg<br>vs. placebo | Apixaban 5,0 mg<br>vs. placebo |
|                  | n (%)                         |                               |                    |                                |                                |
| Majore           | 2 (0,2)                       | 1 (0,1)                       | 4 (0,5)            | 0,49<br>(0,09, 2,64)           | 0,25<br>(0,03, 2,24)           |
| Majore +<br>CRNM | 27 (3,2)                      | 35 (4,3)                      | 22 (2,7)           | 1,20<br>(0,69, 2,10)           | 1,62<br>(0,96, 2,73)           |
| Minore           | 75 (8,9)                      | 98 (12,1)                     | 58 (7,0)           | 1,26<br>(0,91, 1,75)           | 1,70<br>(1,25, 2,31)           |
| Toate            | 94 (11,2)                     | 121 (14,9)                    | 74 (9,0)           | 1,24<br>(0,93, 1,65)           | 1,65<br>(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 recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 18 ani

Studiul CV185325 a fost un studiu randomizat, controlat activ, deschis, multicentric, efectuat cu apixaban pentru tratamentul TEV la copii și adolescenți. Acest studiu descriptiv de eficacitate și siguranță a inclus 217 pacienți copii și adolescenți; care au necesitat tratament anticoagulant pentru TEV și prevenirea TEV recurente; 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 (naștere până la < 28 zile). Indicele VTE a fost confirmat prin imagistică și judecat independent. Înainte de randomizare, pacienții au fost tratați cu anticoagulante BSÎ timp de până la 14 zile (media (DM), durata tratamentului cu anticoagulante BSÎ înainte de începerea medicației de studiu a fost de 4,8 (2,5) zile, și 92,3% dintre pacienți au început tratamentul cu ≤ 7 zile). Pacienții au fost randomizați în funcție de 2:1 Raport față de o formulă 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 BSÎ. Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18

ani, BSÎ a fost compus din heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), heparine nefracționate (HNF) sau antagoniști ai vitaminei K (AVK). Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 2 ani, BSÎ se va limita la heparine (HNF sau HGMM). Faza principală de tratament a durat 42 până la 84 de zile pentru pacienții cu vârsta de < 2 ani și 84 de zile la pacienții cu vârsta de 2 ani > 2 ani. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 18 ani care au fost randomizați pentru a li se administra apixaban au avut opțiunea de a continua tratamentul cu apixaban timp de 6 până la 12 săptămâni suplimentare în faza de extensie.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost compoziția tuturor TEV recurente, simptomatice și asimptomatice, confirmate prin imagine și adjuocate, și a deceselor legate de TEV. Niciun pacient din niciunul dintre grupurile de tratament nu a avut un decedat legat de TEV. În total, 4 (2,8%) pacienți din grupul tratat cu apixaban și 2 (2,8 %) pacienți din grupul BSÎ au prezentat cel puțin 1 eveniment TEV recurent simptomatic sau asimptomatic adjuocat.

Durata mediană a expunerii la 143 de pacienți tratați în brațul apixaban a fost de 84,0 zile. Expunerea a depășit 84 de zile la 67 (46,9%) pacienți. Criteriul principal de evaluare a siguranței privind sângerarea compusă de sângerare majoră și CRNM a fost observat la 2 (1,4%) pacienți cu apixaban față de 1 (1,4%) pacient cu SOC, cu un RR de 0,99 (95 % IC 0,1;10,8). În toate cazurile, aceasta a vizat o sângerare CRNM. Sângerarea minoră a fost raportată la 51 (35,7 %) pacienți din grupul apixaban și la 21 (29,6 %) pacienți din grupul SOC, cu un RR de 1,19 (95 % IC 0,8; 1,8).

Sângerarea majoră a fost definită ca o sângerare care îndeplinește unul sau mai multe dintre următoarele criterii: a (i) sângerare fatală; (ii) sângerare clinic evidentă asociată cu o scădere a Hgb de cel puțin 20 g/L (2 g/dL) într-o perioadă de 24 de ore; (iii) sângerare retroperitoneală, pulmonară, intracraniană sau care implică în alt mod sistemul nervos central; și (iv) sângerare care necesită intervenție chirurgicală într-un bloc operator (inclusiv radiologie intervențională).

Hemoragia CRNM a fost definită ca o hemoragie care îndeplinește una sau ambele dintre următoarele condiții: (i) sângerare evidentă pentru care se administrează un produs sanguin și care nu poate fi atribuită în mod direct stării medicale subiacente a subiectului și (ii) sângerare care necesită intervenție medicală sau chirurgicală pentru restabilirea hemostazei, alta decât în sala de operație.

Sângerarea minoră a fost definită ca orice dovadă evidentă sau macroscopică de sângerare care nu îndeplinește criteriile de mai sus pentru sângerarea majoră sau sângerarea non-majoră relevantă clinic. Sângerarea menstruală, a fost clasificată ca un eveniment de sângerare minoră mai degrabă decât ca o sângerare non-majoră relevantă clinic.

La 53 de pacienți care au intrat în faza de extindere 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 din faza de extensie nu a prezentat un eveniment de sângerare adjuocat major sau CRNM.

Opt (8/53; 15,1 %) pacienți din faza de extensie au prezentat evenimente hemoragice minore.

Au existat 3 decese în grupul apixaban și 1 decedat în grupul SOC, toate acestea fiind evaluate de către investigator ca nefiind legate de tratament. Niciunul dintre aceste decese nu s-a datorat unui eveniment TEV sau hemoragic conform adjudecării efectuate de comitetul independent de adjudecare a evenimentelor. Baza de date privind siguranța apixabanului la pacienții pediatrici se bazează pe studiul CV185325 pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurente, completat cu studiul PREVAPIX-ALL și studiul SAXOPHONE în profilaxia primară a TEV și studiul CV185118 cu doză unică. Acesta include 970 de pacienți pediatrici, 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 acută limfoblastică sau limfom limfoblastic (LAL, LL)*

În cadrul studiului PREVAPIX-ALL, în total 512 pacienți cu vârsta  $\geq 1$  până la <18 ani cu LAL sau LL nou diagnosticat, cărora li s-a administrat chimioterapie de inducție incluzând sparaginază prin intermediul unui dispozitiv de acces venos central fixat pentru o perioadă de timp, au fost randomizați 1:1 pentru trombotprofilaxie în regim deschis cu apixaban sau terapie de îngrijire standard (fără anticoagulare sistemică). Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați

cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 13). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 2,5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 25 de zile.

**Tabelul 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 |

Criteriul final principal de evaluare a eficacității compus a inclus tromboza venoasă profundă non-letală, atribuită, simptomatică și asimptomatică, embolia pulmonară, tromboza sinusului venos cerebral și decesul legat de tromboembolismul venos. Incidența criteriului final principal de evaluare a eficacității a fost de 31 (12,1%) în brațul de tratament cu apixaban, față de 45 (17,6%) în brațul cu terapie de îngrijire standard. Reducerea riscului relativ nu a atins o semnificație.

Criteriile finale de evaluare a siguranței au fost atribuite în conformitate cu criteriile ISTH. Criteriul final principal de evaluare a siguranței, sângerare majoră, a avut loc la 0,8% dintre pacienții din fiecare braț de tratament. Sângerarea CRNM a avut loc la 11 pacienți (4,3%) din brațul de tratament cu apixaban și la 3 pacienți (1,2%) din brațul cu terapie de îngrijire standard. Cel mai frecvent eveniment hemoragic CRNM care a contribuit la diferența de tratament a fost epistaxisul cu intensitate ușoară spre medie. Evenimentele hemoragice minore au avut loc la 37 pacienți din brațul de tratament cu apixaban (14,5%) și la 20 pacienți (7,8%) din brațul cu terapie de îngrijire standard.

*Prevenirea tromboembolismului (TE) la copii și adolescenți cu boală cardiacă congenitală sau dobândită*

SAXOPHONE a fost un studiu comparativ randomizat 2:1, în regim deschis, multi-centric, care a inclus pacienți cu vârsta de la 28 zile până la <18 ani, cu boală cardiacă congenitală sau dobândită care necesitau anticoagulare. Pacienților li s-a administrat fie apixaban, fie terapie de îngrijire standard pentru tromboprofilaxie cu un antagonist al vitaminei K sau heparină cu greutate moleculară mică. Apixaban a fost administrat conform unui regim cu doză fixă, în funcție de greutatea corporală, conceput pentru a produce expuneri comparabile cu cele observate la adulții tratați cu doza de 5 mg de două ori pe zi (vezi Tabelul 14). Apixaban a fost administrat sub formă de comprimat de 5 mg, comprimat de 0,5 mg sau soluție orală 0,4 mg/ml. Durata mediană de expunere în brațul de tratament cu apixaban a fost de 331 zile.

**Tabelul 14: Schema terapeutică pentru apixaban în studiul SAXOPHONE**

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

Criteriul final principal de evaluare a siguranței, compus din sângerarea ISTH atribuită, definită majoră, și sângerarea CRNM, a avut loc la 1 (0,8%) din 126 de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și la 3 (4,8%) din 62 de pacienți din brațul cu terapie de îngrijire standard. Criteriile finale secundare de evaluare a siguranței de sângerare majoră atribuită, sângerare CRNM, și toate evenimentele hemoragice, au fost similare ca incidență în cadrul celor două brațe de tratament. Criteriul final secundar de evaluare a siguranței reprezentat de întrerupere a medicamentului din cauza evenimentelor adverse, intoleranței sau sângerării a fost raportat la 7 (5,6%) subiecți din brațul de tratament cu apixaban și la 1 (1,6%) subiect din brațul cu terapie de îngrijire standard. Niciun pacient

din niciunul din cele două brațe de tratament nu a prezentat un eveniment tromboembolic. Nu au existat decese în niciunul din cele două brațe de tratament.

Acest studiu a fost conceput prospectiv pentru prezentarea descriptivă a eficacității și siguranței, din cauza incidenței anticipate scăzute a ET și evenimentelor hemoragice la această grupă de pacienți. Din cauza incidenței observate scăzute a ET în acest studiu, nu a putut fi stabilită o evaluare definitivă a raportului risc beneficiu.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu produsul de referință pentru tratamentul tromboembolismului venos la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **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  $\geq 25$  mg, apixaban prezintă absorbție limitată de solubilitate, cu scăderea biodisponibilității. Parametrii expunerii la apixaban prezintă variabilitate mică până la moderată, reflectată printr-o variabilitate întraindividuală 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 și 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 considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

În urma administrării unui comprimat de apixaban 5 mg zdrobit și dizolvat în 60 ml de glucoză 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 dozei 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% este recuperată sub forma metabolizilor, în timp ce majoritatea este recuperată din materiile 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. La copii și adolescenți, apixaban are un clearance total de aproximativ 3,0 l/oră

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 al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP - *breast cancer resistance protein*).

Nu sunt disponibile date privind legarea apixaban de proteinele plasmatice la pacienții copii și adolescenți

#### Vârstnici

Pacienții vârstnici (peste 65 ani) au prezentat concentrații plasmatice mai mari decât pacienții mai tineri, având o valoare medie ASC cu aproximativ 32% mai mare și fără a prezenta diferențe ale  $C_{max}$ .

#### Insuficiența renală

Nu s-a observat nicio influență a insuficienței 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 persoanele cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 51-80 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei de 30-50 ml/minut) și severă (clearance-ul creatininei de 15-29 ml/minut), concentrațiile plasmatice ale apixaban (ASC) au crescut cu 16, 29 și respectiv 44%. Insuficiența renală nu a avut niciun efect evident asupra corelației dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-factor Xa.

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/minut. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de gestionare a supradozajului cu apixaban.

La pacienții adolescenți și copii cu vârsta  $\geq 2$  ani, insuficiența renală severă este definită ca rata de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>) mai mică de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> suprafață corporală (SC). În studiul CV185325, la pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani, pragurile care definesc insuficiența renală severă în funcție de sex și vârsta postnatală sunt rezumate în tabelul 15 de mai jos; fiecare corespunde unei RFG<sub>e</sub> < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> SC pentru pacienții cu vârsta  $\geq 2$  ani.

**Table 15: Pragurile de eligibilitate RFG<sub>e</sub> pentru studiul CV185325**

| Vârsta postnatală (sex)                          | Interval de referință al RFG (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | Prag de eligibilitate pentru RFG <sub>e</sub> * |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1 săptămână (bărbați și femei)                   | 41 ± 15                                                    | $\geq 8$                                        |
| 2-8 săptămâni (bărbați și femei)                 | 66 ± 25                                                    | $\geq 12$                                       |
| > 8 săptămâni până la < 2 ani (bărbați și femei) | 96 ± 22                                                    | $\geq 22$                                       |
| 2-12 ani (bărbați și femei)                      | 133 ± 27                                                   | $\geq 30$                                       |
| 13-17 ani (bărbați)                              | 140 ± 30                                                   | $\geq 30$                                       |
| 13-17 ani (femei)                                | 126 ± 22                                                   | $\geq 30$                                       |

\* Pragul de eligibilitate pentru participarea la studiul CV185325, în care rata de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>) a fost calculată conform ecuației Schwartz actualizate la pat (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Acest prag per protocol a corespuns RFG<sub>e</sub> sub care un pacient potențial a fost considerat ca având o „funcție renală inadecvată” care a împiedicat participarea la studiul CV185325. Fiecare prag a fost definit ca un RFG<sub>e</sub> < 30% din 1 deviație standard (DS) sub intervalul de referință al RFG pentru vârstă și sex. Valorile pragurilor pentru pacienții cu vârsta < 2 ani corespund unui RFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, definiția convențională a

insuficienței renale severe la pacienții cu vârsta > 2 ani.

Pacienții copii și adolescenți cu rate de filtrare glomerulară  $\leq 55$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nu au participat la studiul CV185325, deși cei cu niveluri ușoare până la moderate de insuficiență renală (RFG  $\geq 30$  până la < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC) au fost eligibili. Pe baza datelor la adulți și a datelor limitate la toți pacienții pediatrici tratați cu apixaban, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții pediatrici cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Apixaban nu este recomandat la pacienții pediatrici 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) și 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 activității anti-factor 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 pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

#### Sex

Expunerea la apixaban a fost cu aproximativ 18% mai mare la femei față de bărbați.

Nu au fost studiate diferențele de gen în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice la pacienții copii și adolescenți.

#### Origine etnică și rasă

Rezultatele studiilor de fază I nu au evidențiat diferențe ale farmacocineticii apixaban între subiecții albi/caucazieni, asiatici și de culoare/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 origine etnică și rasă privind proprietățile farmacocinetice nu au fost studiate la pacienții 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 pacienții copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă stabilit pe baza greutății corporale.

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

La adulți, relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD) dintre concentrația plasmatică a apixaban și o serie de criterii farmacodinamice (FD) (inhibarea factorului Xa [AFXa], 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 FC/FD a apixaban la copii și adolescenți indică o relație liniară între concentrația de apixaban și AFXa. 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 lapte de la femele de șobolan a fost identificat un raport crescut între concentrația în lapte și concentrația plasmatică de apixaban ( $C_{max}$  aproximativ 8, ASC aproximativ 30), posibil pe baza mecanismului de transport activ în lapte.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Lactoză anhidră  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Film:

Lactoză monohidrat  
Hipromeloză (E464)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 3350  
Triacetină  
Oxid roșu de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Blistere din PVC-PE-PVdC/Al transparent: 2 ani

Flacon alb din PEÎD cu capac din PP cu filet securizat pentru copii: 2 ani

Flacon alb din PEÎD cu capac din PP cu filet securizat pentru copii, cu tampon de vată în interior: 2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC-PE-PVdC/Al transparent pentru eliberarea unei unități dozate, conținând 10 X 1, 14 X 1, 20 X 1, 28 X 1, 30 X 1, 56 X 1, 60 X 1, 100 X 1, 120 X 1, 168 X 1, 200 X 1 comprimate filmate.

Flacon alb din PEÎD cu capac din PP cu filet, securizat pentru copii, conținând 180, 200 și 500 comprimate filmate.

Flacon alb din PEÎD cu capac din PP cu filet, securizat pentru copii, cu tampon de vată în interior, conținând 180, 200 și 500 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5, Haarlem, 2031GA  
Țările de Jos

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16206/2025/01-17

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: August 2024  
Data reînnoirii autorizației: August 2025

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2025