

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

Lyxaro 5 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține 5 mg apixaban.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 102,24 mg și sodiu 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz, ovale, biconvexe, gravate cu E124 pe o singură față, cu dimensiuni 9,9x5,4x4,2 mm.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) care prezintă unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi 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 tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

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

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

#### *Reducerea dozei*

Doza recomandată de apixaban este de 2,5 mg, administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu FANV și cu cel puțin două din următoarele caracteristici: vârsta  $\geq 80$  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)

Doza recomandată de apixaban pentru tratamentul TVP acută și tratamentul EP este de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată de 5 mg pe cale orală de două ori pe zi. Conform ghidurilor medicale în vigoare, tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie să aibă în vedere factorii de risc temporari (cum ar fi intervențiile chirurgicale recente, traumatismele sau imobilizarea).

Doza recomandată de apixaban pentru prevenirea TVP și a EP recurente este de 2,5 mg, administrată oral de două ori pe zi. În cazul în care este indicată prevenirea TVP și a 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: Shemă terapeutică recomandată (tETV)**

	Mod de administrare	Doza zilnică maximă
Tratamentul TVP sau al EP	10 mg de două ori pe zi în primele 7 zile	20 mg
	ulterior 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 recurent la copii și adolescenți

Tratamentul cu apixaban pentru copii și adolescenți de la vârsta de 28 de zile până la mai puțin de 18 ani trebuie inițiat după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant inițial. Tratamentul anticoagulant inițial poate consta din heparine cu greutate moleculară mică (LMWH), heparine nefracționate (UFH) sau antagoniști ai vitaminei K (VKA) pentru pacienți de la 2 până la < 18 ani, și LMWH sau UFH pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 2 ani (vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu apixaban pentru copii și adolescenți se bazează pe o dozare stratificată în funcție de greutatea corporală. Doza recomandată de apixaban la copiii și adolescenții cu greutatea  $\geq 35$  kilograme (kg) este prezentată în Tabelul 2.

**Tabelul 2: Recomandare privind dozele pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu greutatea  $\geq 35$  kg (după tratamentul anticoagulant parenteral inițial)**

Greutatea corporală	Zilele 1-7		Zilele 8 și următoarele	
	Schema de administrare	Doză zilnică maximă	Schema de administrare	Doza zilnică maximă

≥35	10 mg de două ori pe zi	20 mg	5 mg de două ori pe zi	10 mg
-----	-------------------------	-------	------------------------	-------

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

#### Omiterea administrării unei doze la adulți și la copii și adolescenți

O doză de dimineață omisă trebuie luată imediat ce este observată și poate fi luată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate fi luată doar în aceeași seară, pacientul nu trebuie să ia două doze dimineața următoare. Pacientul trebuie să continue cu administrarea dozelor regulate de două ori pe zi în ziua următoare, așa cum este recomandat.

#### Schimbarea tratamentului

Schimbarea tratamentului de la anticoagulate parenterale la Lyxaro (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 Lyxaro

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

#### Schimbarea tratamentului de la Lyxaro la AVK

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

Nu sunt disponibile date pentru pacienții copii și adolescenți.

#### 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

La pacienții 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg, este necesară o reducere a dozelor (vezi mai sus subtitlul referitor la Reducerea dozelor) În lipsa altor criterii pentru reducerea dozelor (vârsta, greutate corporală), nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

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

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

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

#### Copii și adolescenți

Pe baza datelor de la adulți și datelor limitate de la pacienți 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 se recomandă pacienților copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

#### Insuficiență hepatică

Lyxaro 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. 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 x LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale  $\geq 1,5$  x LSVN au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, Lyxaro trebuie utilizat cu prudență la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu Lyxaro, 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 (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).

#### 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 cu FANV care pot necesita cardioversie.

Pentru pacienții netratați anterior cu anticoagulante, trebuie avută în vedere excluderea prezenței unui tromb la nivelul 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 administrată doza de 5 mg, de două ori pe zi, timp de cel puțin 2,5 zile (5 doze individuale) înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată (vezi pct. 5.1). Schema terapeutică trebuie redusă prin administrarea dozei de 2,5 mg apixaban, 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 administrarea dozei de 5 mg de două ori pe zi. Schema terapeutică trebuie redusă prin administrarea unei doze de încărcare de 5 mg, urmată de administrarea dozei de 2,5 mg de două ori pe zi dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru reducerea dozei (vezi pct. 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 căutată confirmarea faptului că pacientul a luat apixaban așa cum a fost prescris. Deciziile despre 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 intervenție coronariană percutană (ICP)*

Există o experiență limitată de tratament cu apixaban în doza recomandată pentru pacienții cu FANV atunci când este utilizat în asociere cu medicamente antiplachetare la pacienți cu SCA și/sau supuși ICP după ce se obține hemostaza (vezi pct. 4.4, 5.1).

#### *Copii și adolescenți*

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

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

Administrare orală

Lyxaro trebuie administrat cu apă, cu sau fără alimente.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele întregi, 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 Lyxaro pot fi zdrobite și dizolvate în 60 ml de apă sau glucoză 5% și administrate imediat printr-o sondă nazo-gastrică (vezi pct. 5.2).

Comprimatele de Lyxaro 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 un factor de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer gastro-intestinal prezent sau recent, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme cerebrale sau medulare recente, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare intramedulare sau intracerebrale majore.
- 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 de 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).

Este disponibil un agent specific pentru inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixaban pentru adulți. Totuși, siguranța și eficacitatea sa nu au fost stabilite la copii (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC) sau de factor VIIa recombinant. Cu toate acestea, nu există experiență clinică pentru utilizarea produselor PCC cu 4 factori pentru a inversa sângerarea la pacienții copii și adolescenți și adulți cărora li s-a administrat apixaban.

##### Interacțiunea cu alte medicamente care afectează hemostaza

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

Utilizarea concomitentă a apixaban cu medicamente antitrombotice 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 noradrenalinei (IRSN) sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic.

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

La pacienții cu fibrilație atrială și afecțiuni care necesită tratament antiplachetar unic sau dublu, trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiilor potențiale, comparativ cu riscurile potențiale, înainte de a asocia acest tratament cu apixaban.

Într-un studiu clinic la pacienți cu fibrilație atrială, utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic (AAS) a crescut riscul de sângerare majoră pentru apixaban de la 1,8% pe an la 3,4% pe an și a crescut riscul de sângerare pentru warfarină de la 2,7% pe an la 4,6% pe an. În acest studiu clinic, s-a înregistrat o utilizare limitată (2,1%) a tratamentului antiplachetar dublu concomitent (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 P2Y12, cu sau fără terapie cu AAS și anticoagulant pe cale orală (fie apixaban sau AVK) timp de 6 luni. Utilizarea concomitentă a AAS a crescut riscul de sângerare majoră conform criteriilor ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) sau CRNM (sângerare cu relevanță clinică 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 asocieră de AAS și clopidogrel, a fost raportată o creștere semnificativă a riscului de sângerare majoră conform criteriilor ISTH în cazul apixaban (5,13% pe an) comparativ cu placebo (2,04% pe an).

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente de sângerare importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS  $\leq$  165 mg zilnic.

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 care au primit apixaban (vezi pct. 4.5).

#### Pacienții cu proteze valvulare cardiace

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

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

#### Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulantele 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 care apare să fie minimă, să nu fie critică din punct de vedere al localizării sau să fie ușor de controlat.

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

Administrarea 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).

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

#### Înteruperea temporară

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

#### Anestezia sau puncția spinală/epidurală

Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții aflați sub tratament cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă risc de apariție a hematoamelor spinale sau epidurale care pot determina paralizii pe termen lung sau permanente. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin montarea postoperatorie a cateterelor epidurale sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Cateterele epidurale sau intratecale trebuie îndepărtate cu cel puțin 5 ore înainte

de administrarea primei doze de apixaban. Riscul poate fi de asemenea crescut de puncțiile epidurale sau spinale traumatizante sau repetate. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru apariția semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu amorțeală sau slăbiciune la nivelul picioarelor, disfuncții ale vezicii urinare sau intestinului). Dacă tulburările neurologice sunt semnificative, diagnosticul și tratamentul de urgență sunt necesare. Înaintea puncției spinale/epidurale, medicul trebuie să evalueze beneficiul potențial față de riscul potențial la pacienții aflați sub tratament anticoagulant sau la cei care urmează să utilizeze tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie.

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

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

#### Pacienți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic sau pacienți care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

Lyxaro 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

Pacienți cu cancer în evoluție pot avea un risc crescut atât pentru tromboembolie venoasă, cât și pentru evenimente hemoragice. Atunci când apixaban este avut în vedere pentru tratamentul TVP sau EP la pacienții cu cancer, trebuie făcută o evaluare atentă a beneficiilor față de riscuri (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/min) concentrațiile plasmatice ale apixaban sunt crescute, ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min), 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/min) 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/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Pacienți copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă și prin urmare nu trebuie să li se administreze apixaban (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Vârșnici

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

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

### Greutate corporală

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

### Pacienți cu insuficiență hepatică

Lyxaro 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 x LSVN sau valorile bilirubinei totale  $\geq 1,5$  x 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.

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

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

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

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

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

La pacienții care utilizează 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 referitoare la pacienții copii și adolescenți care primesc tratament sistemic concomitent cu inductori puternici, atât ai CYP 3A4 cât și ai 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 ale acestor teste de coagulare, la doza terapeutică așteptată, sunt mici și au un grad mare de variabilitate (vezi pct. 5.1).

#### Informații despre excipienți

Lyxaro 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 inhibitor puternic 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 utilizează 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 măsură mai mică 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, administrarea de 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. Administrarea de 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. Administrarea de 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 concomitent 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 utilizează 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 utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici ai CYP3A4 și ai gp-P, deoarece eficacitatea poate fi compromisă (vezi pct. 4.4).

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

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

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

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

În studiile de fază I, administrarea apixaban în asociere cu clopidogrel (75 mg o dată pe zi) sau cu combinația de clopidogrel 75 mg și AAS 162 mg o dată pe zi sau cu prasugrel (doză de 60 mg, urmată de doza 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.

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

În ciuda acestor observații, pot exista persoane cu un răspuns farmacodinamic mai pronunțat atunci când medicamentele antitrombotice sunt administrate concomitent cu apixaban. Lyxaro trebuie utilizat cu prudență concomitent cu ISRS/IRSN, AINS, AAS și/sau inhibitori P2Y12, deoarece aceste medicamente provoacă în mod normal creșterea riscului de sângerare (vezi pct. 4.4). Există o experiență limitată privind administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai agregării plachetare (precum antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextran sau sulfpirazonă) sau medicamente trombolitice. Deoarece asemenea medicamente cresc riscul de sângerare, nu este recomandată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu apixaban (vezi pct. 4.4).

În studiul CV185325, nu au fost raportate evenimente de sângerare importante clinic la cei 12 pacienți copii și adolescenți tratați concomitent cu apixaban și AAS  $\leq$  165 mg zilnic.

#### 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 apixabanului. 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 apixabanului. 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 ( $CI_{50} > 45 \mu M$ ) și că există un efect inhibitor slab asupra activității CYP2C19 ( $CI_{50} > 20 \mu M$ ), la concentrații care sunt semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmatiche maxime observate la pacienți. Apixaban nu a avut efect inductor asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 la concentrații de până la 20  $\mu M$ . 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

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți. Datele de interacțiune menționate mai sus au fost obținute la adulți, iar atenționările de la pct. 4.4 trebuie luate în considerare pentru utilizarea la copii și adolescenți.

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

### Sarcina

Nu există date privind utilizarea apixaban la femeile gravide. Studiile la animale nu au arătat efecte adverse directe sau indirecte referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere (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 decizia dacă să fie întreruptă alăptarea sau să fie întrerupt/să nu se înceapă tratamentul cu apixaban, având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

### 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**

Lyxaro 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

Siguranța utilizării apixaban a fost investigată în 7 studii clinice de fază III care au înrolat peste 21000 pacienți: peste 5000 pacienți în studiile privind pETV, peste 11000 pacienți în studiile privind FANV și peste 4000 pacienți în studiile privind tratamentul ETV (tETV), pentru o expunere totală medie de 20 de zile, 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 la apixaban legate de sângerare a fost de 24,3% în studiul care a comparat apixaban cu warfarină și de 9,6% în studiul care a comparat apixaban cu acid acetilsalicilic. În studiul care a comparat apixaban cu warfarină, incidența sângerărilor gastrointestinale majore conform criteriilor ISTH (incluzând sângerări GI superioare, GI

inferioare și rectale) asociate cu apixaban a fost de 0,76%/an. Incidența sângerărilor intraoculare majore, conform criteriilor ISTH, asociate cu apixaban a fost de 0,18%/an.

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

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

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

**Tabelul 3: Reacțiile adverse sub formă de table**

<b>Clasa de aparate, sisteme și organe</b>	<b>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)</b>	<b>Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) la pacienți adulți</b>	<b>Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 zile și mai puțin de 18 ani</b>
<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 †
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†	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 efectuarea unei proceduri)	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 respiratorii	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	Cu frecvență necunoscută
Hematochezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hemoragie rectală, sângerare gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie retroperitoneală	Rare	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepato-biliare</i>			
Valori anormale ale testelor funcției hepatice, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, valori serice crescute ale fosfatazei alcaline, valori crescute ale bilirubinemiei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Valori serice crescute ale gama-glutamilttransferazei	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Valori serice 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	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Nefropatie legată de anticoagulante	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			
Hemoragie vaginală anormală, hemoragie urogenitală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente <sup>5</sup>
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			

Sângerare la nivelul locului de administrare	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 intraspinal (de exemplu, accident vascular hemoragic sau hemoragii la nivelul putamenului, cerebelului, hemoragii intraventriculare sau subdurale).

‡ Include reacția anafilactică, hipersensibilitatea la medicamente și hipersensibilitatea.

§ 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 în cadrul unui studiu clinic de fază I și a 3 studii clinice de fază II/III, incluzând 970 de pacienți. Dintre aceștia, 568 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 formulări de apixaban adecvate vârstei.

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

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

La copii și adolescenți, epistaxisul (foarte frecvent), hemoragia vaginală anormală (foarte frecvent), hipersensibilitatea și anafilaxia (frecvent), pruritul (frecvent), hipotensiunea arterială (frecvent), hematochezia (frecvent), creșterea aspartat aminotransferazei (frecvent), alopecia (frecvent) și hemoragia postprocedurală (frecvent) au fost raportate mai frecvent în comparație cu adulții tratați cu apixaban, dar în aceeași categorie de frecvență ca la copiii și adolescenții din brațul cu îngrijire

standard; singura excepție a fost hemoragia vaginală anormală, care a fost raportată ca frecventă în cadrul brațului cu îngrijire standard. În toate cazurile cu excepția unuia, au fost raportate creșteri ale transaminazelor hepatice la copiii și adolescenții care au primit chimioterapie concomitentă pentru o afecțiune malignă subiacentă.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia 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 sănătoși în doze de până la 50 mg pe zi timp de 3 până la 7 zile (25 mg de două ori pe zi timp de 7 zile sau 50 mg o dată pe zi timp de 3 zile) nu a avut reacții adverse clinic relevante.

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

Hemodializa a scăzut ASC pentru apixaban cu 14% la subiecții adulți 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 când este necesară inversarea anticoagulării din cauza sângerării care pune viața în pericol sau este necontrolată, este disponibil un medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (vezi pct. 4.4). Administrarea de concentrat de complex protrombinic (CCP) sau factor VIIa recombinant poate fi, de asemenea, luată în considerare. Inversarea efectelor farmacodinamice ale apixaban, demonstrată de modificările la testul de generare a trombinei, a fost evidentă la finalul perfuziei și a atins valorile inițiale în decurs de 4 ore după începerea unei perfuzii cu CCP cu 4 factori, cu durată de 30 minute, la subiecți sănătoși. Totuși, nu există experiență clinică privind utilizarea produselor CCP cu 4 factori pentru corectarea sângerărilor la persoanele cărora li s-a administrat apixaban. În prezent nu există experiență privind utilizarea factorului VIIa recombinant la pacienți tratați cu apixaban. Modificarea dozei de factor VIIa recombinant poate fi luată în considerare și ajustată în funcție de ameliorarea sângerării.

Nu a fost stabilit la copii și adolescenți un agent specific pentru inversare (andexanet alfa) care antagonizează efectul farmacodinamic al apixaban (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere și transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (PCC), sau de factor VIIa recombinant.

În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore, trebuie luat în considerare consultația efectuată de un medic specialist 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 atât formarea trombinei cât și dezvoltarea trombilor. Studiile preclinice cu apixaban la animale au demonstrat eficacitatea antitrombotică de prevenire a trombozei arteriale și venoase la doze la care se păstrează hemostaza.

#### Efecte farmacodinamice

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

Apixaban are și activitate anti-factor Xa (AXA), 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 efectuate la adulți sunt disponibile numai pentru testul cromogen Rotachrom® pentru heparină.

Activitatea anti-factor Xa evidențiază o relație strânsă, directă, de liniaritate 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 liniară într-un interval larg de valori de doze de apixaban. Rezultatele studiilor cu apixaban la copii și adolescenți indică faptul că relația liniară dintre concentrația de apixaban și AXA este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru vine în sprijinul mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al FXa.

Tabelul 4 de mai jos prezintă expunerea estimată la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa 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 plasmatice 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 plasmatice maxime până la minime.

**Tabelul 4: Expunerea estimată la apixaban la starea de echilibru și activitatea anti-factor Xa**

	<b>Apixaban C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apixaban C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apixaban Activitate maximă anti-factor Xa (UI/ml)</b>	<b>Apixaban Activitate minimă anti-factor Xa (UI/ml)</b>
	Mediana [a 5-a; a 95-a percentilă]			
<i>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: FANV</i>				
2,5 mg de două	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]

ori pe zi*				
5 mg de două ori pe zi	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)</i>				
2,5 mg de două ori pe zi	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg de două ori pe zi	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg de două ori pe zi	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

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

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

#### Copii și adolescenți

Studiile cu apixaban la copii și adolescenți 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 (AXA) este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți. Acest lucru vine în sprijinul mecanismului de acțiune documentat al apixabanului ca inhibitor selectiv al FXa.

În cadrul stratificării în funcție de greutate de la 9 până la  $\geq 35$  kg în studiul CV185155, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 27,1 (22,2) ng/ml și 71,9 (17,3) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV)  $C_{minss}$  și  $C_{maxss}$  de 30,3 (22) ng/ml și 80,8 (16,8) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru 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 cadrul stratificării în funcție de greutate de la 6 până la  $\geq 35$  kg în studiul CV185362, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 67,1 (30,2) ng/ml și 213 (41,7) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV)  $C_{minss}$  și  $C_{maxss}$  de 71,3 (61,3) ng/ml și 230 (39,5) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru 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 cadrul stratificării în funcție de greutate de la 6 până la  $\geq 35$  kg în studiul CV185325, media geometrică (%CV) AXA min și AXA max a variat între 47,1 (57,2) ng/ml și 146 (40,2) ng/ml, corespunzând mediei geometrice (%CV)  $C_{minss}$  și  $C_{maxss}$  de 50 (54,5) ng/ml și 144 (36,9) ng/ml. Expunerile obținute la aceste intervale de AXA utilizând regimurile de dozare pentru 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 prevăzută la starea de echilibru și activitatea anti-Factor Xa pentru studiile la copii și adolescenți au sugerat că fluctuația de la maxim la minim la starea de echilibru a concentrațiilor apixaban și a nivelurilor AXA au 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 nonvalvulară (FANV)*

Un total de 23799 pacienți adulți au fost randomizați în studiile clinice (ARISTOTLE: apixaban comparativ cu warfarină, AVERROES: apixaban comparativ cu AAS), incluzând 11927 randomizați pentru apixaban. Studiile au fost concepute pentru a demonstra eficacitatea și siguranța apixaban în

prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori suplimentari de risc, cum sunt:

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

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

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

	<b>Apixaban N=9120 n (%/an)</b>	<b>Warfarină N=9081 n (%/an)</b>	<b>Risc relativ (ÎI 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 pentru tratamentul cu 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 (ÎI 95%, 0,38-1,40).

Criteriile cheie de evaluare secundare privind sângerarea majoră și decesul de orice cauză au fost testate printr-o strategie de testare ierarhică pre-specificată pentru a controla erorile generale de tip 1 din studiu. Superioritatea semnificativă statistic a fost, de asemenea, obținută în cazul criteriilor secundare cheie privind cele două sângerări majore și decesul de orice cauză (vezi tabelul 6). Odată cu îmbunătățirea monitorizării INR, beneficiile observate pentru apixaban comparativ cu warfarina privind decesul de orice cauză s-au diminuat.

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

	<b>Apixaban</b> N = 9088 n (%/an)	<b>Warfarină</b> N = 9052 n (%/an)	<b>Risc relativ</b> (Î 95%)	<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 + CRN†	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 eficacității în subgrupurile prespecificate, inclusiv scorul CHADS2, vârsta, greutatea corporală, sexul, statusul funcției renale, existența accidentului vascular cerebral sau a AIT în antecedente și diabetul zaharat, au fost concordante cu rezultatele eficacității primare pentru populația generală din acest studiu.

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

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

#### Studiul AVERROES

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

Motivele frecvente pentru ca un pacient să nu fie candidat la tratamentul cu AVK în studiul AVERROES au cuprins: incapacitatea/probabilitatea scăzută de a obține un INR care să se încadreze în intervalele recomandate (42,6%), refuzul pacienților de a fi tratați cu AVK (37,4%), scorul CHADS2 = 1 și lipsa recomandării AVK de către medic (21,3%), lipsa de complianță a pacientului cu privire la respectarea instrucțiunilor legate de administrarea medicamentelor AVK (15,0%) și dificultate/dificultate așteptată de a contacta pacientul în cazul necesității de schimbare urgentă a dozei (11,7%).

AVERROES a fost încheiat precoce pe baza recomandării Comitetului Independent de Monitorizare a Datelor din cauza dovezilor clare cu privire la scăderea incidenței accidentului vascular cerebral și

emboliei sistemice, cu un profil de siguranță acceptabil.

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

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

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

	<b>Apixaban N = 2807 n (%/an)</b>	<b>AAS N = 2791 n (%/an)</b>	<b>Riscul relativ (ÎÎ 95%)</b>	<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

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

† Criteriu secundar

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

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

	<b>Apixaban N = 2798 n (%/an)</b>	<b>AAS N = 2780 n (%/an)</b>	<b>Risc relativ (ÎÎ 95%)</b>	<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)

† Relevant clinic, non-major

#### *Pacienții FANV cu SCA și/sau supuși ICP*

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

Pacienții au fost randomizați la un interval de până la 14 zile după SCA și/sau ICP către grupul de tratament cu apixaban 5 mg de două ori pe zi (2,5 mg de două ori pe zi dacă erau întrunite două sau mai multe din criteriile de reducere a dozei; 4,2% au utilizat o doză mai scăzută) sau cu AVK și către fie grupul de tratament cu AAS (81 mg o dată pe zi) sau grupul cu administrare de placebo. Vârsta medie a fost de 69,9 ani, 94% din pacienții randomizați au avut un scor CHA2DS2-VASc > 2, și 47%

au avut un scor HAS-BLED > 3. Pentru pacienții randomizați către AVK, proporția de timp în care s-a realizat intervalul terapeutic (TTR) (INR 2-3) a fost de 56%, cu 32% din timp sub TTR și 12% peste TTR.

Obiectivul principal al studiului AUGUSTUS a fost să evalueze siguranța, cu un criteriu final principal de sângerare majoră ISTH sau CRNM. În comparația apixaban față de AVK, criteriul final principal de siguranță de sângerare majoră ISTH sau CRNM în luna 6 a apărut la 241 (10,5%), și respectiv 332 (14,7%) de pacienți din brațul de tratament cu apixaban și din brațul de tratament cu AVK (RR=0,69, ÎI 95%: 0,58, 0,82; valoarea p bilaterală <0,0001 pentru non-inferioritate și p<0,0001 pentru superioritate). Pentru AVK, analizele suplimentare utilizând subgrupuri în funcție de TTR au arătat că cea mai mare incidență de sângerare a fost asociată cu cea mai scăzută cuartilă de TTR. Incidența de sângerare a fost similară între apixaban și cea mai ridicată cuartilă de TTR. În comparația AAS față de placebo, criteriul final principal de siguranță de sângerare majoră ISTH sau CRNM în luna 6 a apărut la 367 (16,1%), și respectiv la 204 (9,0%) pacienți din brațul cu AAS și din brațul cu placebo (RR=1,88, ÎI 95%: 1,58, 2,23; valoarea p bilaterală <0,0001).

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

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

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

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

#### Pacienți supuși cardioversiei

EMANATE, un studiu multicentric cu regim deschis, a înrolat 1500 de pacienți care au fost fie fără tratament anterior cu anticoagulante, fie pre-tratați timp de mai puțin de 48 de ore, și programați pentru cardioversie pentru FANV. Pacienții au fost randomizați 1:1 către grupul de tratament cu apixaban sau către grupul de tratament cu heparină și/sau AVK pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare. Cardioversia electrică și/sau farmacologică a fost efectuată după administrarea a 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 administrarea unei doze 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 de tratament cu apixaban, la 342 de pacienți s-a administrat o doză de încărcare (la 331 de pacienți s-a administrat doza de 10 mg și la 11 pacienți s-a administrat doza de 5 mg).

Nu au existat accidente vasculare cerebrale (0%) în grupul de tratament cu apixaban (n=753) și au existat 6 (0,80%) accidente vasculare cerebrale în grupul de tratament 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 de tratament cu apixaban și la 1 pacient (0,13%) din grupul de tratament 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 de tratament cu apixaban, comparativ cu 6 (0,83%) și, respectiv, 13

(1,80%) pacienți în grupul de tratament cu heparină și/sau AVK.

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

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

Programul clinic (AMPLIFY: apixaban 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 durata între 6 și 12 luni pentru TVP și/sau EP (AMPLIFYEXT). Ambele studii au fost studii randomizate, cu grupuri paralele, dublu-orb, multinaționale, efectuate la pacienți cu TVP proximală simptomatică sau EP simptomatică. Toate criteriile cheie de evaluare a siguranței și eficacității au fost adjudecate de un comitet independent care nu cunoștea alocarea la tratament.

#### Studiul AMPLIFY

În studiul AMPLIFY, un număr total de 5395 pacienți au fost randomizați pentru a utiliza tratament cu doza de apixaban 10 mg administrată oral de două ori pe zi, timp de 7 zile, urmat de administrarea orală a dozei de apixaban 5 mg de două ori pe zi timp de 6 luni sau pentru a utiliza tratamentul cu doza de enoxaparină 1 mg/kg administrată subcutanat de două ori pe zi 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 utiliza 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 adjudecat (TVP nonletală sau EP nonletală) sau decesele corelate cu ETV (vezi tabelul 9).

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

	<b>Apixaban N=2609 n (%)</b>	<b>Enoxaparină/Warfarină N=2635 n (%)</b>	<b>Risc relativ (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)

\* Non-inferior comparativ cu enoxaparină/warfarină (valoarea  $p < 0,0001$ )

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

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerările majore. În cadrul studiului, apixaban a fost statistic superior enoxaparinei/warfarinei în ceea ce privește criteriul principal de

evaluare a siguranței [risc relativ 0,31, interval de încredere 95% (0,17, 0,55), valoarea p < 0,0001] (vezi tabelul 10).

**Tabelul 10: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2676 n (%)</b>	<b>Enoxaparină/ Warfarină N=2689 n (%)</b>	<b>Risc relativ (Î 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 adjudecate 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 adjudecate 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, un număr total de 2482 pacienți a fost randomizat în grupul de tratament cu doza de apixaban 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi, în grupul de tratament cu doza de apixaban 5 mg administrată oral de două ori pe zi sau în grupul cu administrare de placebo, timp de 12 luni după încheierea tratamentului anticoagulant inițial cu durata de 6 până la 12 luni. Dintre aceștia, 836 pacienți (33,7%) au participat în studiul AMPLIFY înainte de înrolarea în studiul AMPLIFY-EXT. Vârsta medie a fost de 56,7 ani și 91,7% dintre pacienții randomizați au prezentat ETV spontane.

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

**Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY-EXT**

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

<sup>‡</sup> Valoarea p < 0,0001

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

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

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

Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost reprezentat de sângerare majoră pe durata tratamentului. În cadrul studiului, incidența sângerărilor majore pentru ambele doze de apixaban nu a fost statistic diferită de placebo. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește incidența sângerărilor majore + CRNM, minore și sângerărilor per ansamblu între grupurile care au primit tratament cu apixaban 2,5 mg de două ori pe zi și placebo (vezi tabelul 12).

**Tabelul 12: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY-EXT**

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

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

### Copii și adolescenți

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

Studiul CV185325 a fost un studiu deschis, multicentric, randomizat, controlat activ, privind apixaban pentru tratamentul TEV la copii și adolescenți. Acest studiu descriptiv de eficacitate și siguranță a inclus 217 copii și adolescenți care au necesitat tratament anticoagulant pentru TEV și prevenirea TEV recurent; 137 de pacienți din grupa de vârstă 1 (între 12 și <18 ani), 44 de pacienți din grupa de vârstă 2 (între 2 și <12 ani), 32 de pacienți din grupa de vârstă 3 (între 28 de zile și <2 ani) și 4 pacienți din grupa de vârstă 4 (de la naștere la < 28 de zile). Indicele TEV a fost confirmat prin imagistică și a fost atribuit independent. Înainte de randomizare, pacienții au fost tratați cu anticoagulare SOC timp de până la 14 zile (durata medie (DS) a tratamentului cu anticoagulare SOC înainte de începerea medicației de studiu a fost de 4,8 (2,5) zile, și la 92,3% dintre pacienți a fost începută în  $\leq 7$  zile). Pacienții au fost randomizați conform unui raport 2:1 la o formulă de apixaban adecvată vârstei (doze ajustate în funcție de greutate până la o doză de încărcare de 10 mg de două ori pe zi timp de 7 zile urmată de 5 mg de două ori pe zi la adulți) sau SOC. Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și <2 ani, SOC se va limita la heparine (UFH sau LMWH). Principala fază a tratamentului a durat de la 42 până la 84 de zile pentru pacienții cu vârsta < 2 ani, și 84 de zile pentru pacienții cu vârsta > 2 ani. Pacienții cu vârsta de la 28 de zile până la < 18 ani care au fost randomizați să primească apixaban au avut opțiunea să continue tratamentul cu apixaban timp de 6 până la 12 săptămâni suplimentare în faza de extensie.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compusul tuturor TEV-urilor recurente simptomatice și asimptomatice confirmate prin imagini și adjudecate și a deceselor legate de TEV. Niciun pacient din ambele grupuri de tratament nu a suferit decedat legat de TEV. Un număr total de 4 (2,8%) pacienți din grupul cu apixaban și 2 (2,8%) pacienți din grupul SOC au avut cel puțin 1 eveniment TEV recurent simptomatic sau asimptomatic adjudecat.

Extinderea medie a expunerii la cei 143 de pacienți tratați din brațul cu apixaban a fost de 84,0 zile. Expunerea a depășit 84 zile la 67 (46,9%) de pacienți. Criteriul principal de evaluare a siguranței a fost

compusul sângerărilor majore și CRNM și a fost observat la 2 (1,4%) pacienți cu apixaban față de 1 (1,4%) pacienți cu SOC, cu un RR de 0,99 (ÎI 95% 0,1;10,8). În toate cazurile, această situație s-a referit la o sângerare CRNM. Sângerări minore au fost raportate la 51 (35,7%) pacienți din grupul cu apixaban și 21 (29,6%) pacienți din grupul cu SOC, cu un RR de 1,19 (ÎI 95% 0,8; 1,8).

Sângerarea majoră a fost definită ca sângerare care satisface unul sau mai multe dintre următoarele criterii: o (i) sângerare letală; (ii) sângerare clinică, asociată cu o scădere a HGB de cel puțin 20 g/L (2 g/dL) într-o perioadă de 24 de ore; (iii) sângerare care este retroperitoneală, pulmonară, intracraniană sau implică altfel sistemul nervos central; și (iv) sângerare care necesită intervenție chirurgicală într-o sală de operație (include radiologie intervențională).

Sângerarea CRNM a fost definită ca sângerare care satisface una sau ambele următoare: (i) sângerare excesivă pentru care se administrează un produs din sânge și care nu este direct atribuită stării medicale de bază a subiectului și (ii) sângerare care necesită intervenție medicală sau chirurgicală pentru restabilirea hemostazei, alta decât cea dintr-o sală de operație.

Sângerarea minoră a fost definită ca orice dovadă excesivă sau macroscopică de sângerare care nu îndeplinește criteriile de mai sus pentru sângerare majoră sau pentru sângerare non-majoră, relevante din punct de vedere clinic. Sângerarea menstruală, a fost clasificată ca un eveniment de sângerare minor, mai degrabă decât semnificativ clinic non-major.

La 53 de pacienți care au intrat în faza de extensie și au fost tratați cu apixaban, nu a fost raportat niciun eveniment de TEV recurent simptomatic sau asimptomatic sau de mortalitate legată de TEV. Niciun pacient din faza de extensie nu a prezentat un eveniment atribuit de sângerare majoră sau CRNM. Opt (8/53; 15,1%) pacienți din faza de extensie au prezentat evenimente de sângerare minoră.

Au existat 3 decese în grupul cu apixaban și 1 deces în grupul SOC, toate acestea fiind evaluate de către investigator ca nefiind legate de tratament. Niciunul dintre aceste decese nu a fost cauzat de un eveniment de TEV sau hemoragie, conform adjudecării efectuate de către comitetul independent de adjudecare a evenimentelor.

Baza de date pentru siguranța apixaban la pacienți copii și adolescenți se bazează pe studiul CV185325 pentru tratamentul TEV și prevenția TEV recurent, suplimentată cu studiul PREVAPIX-ALL și studiul SAXOPHONE în profilaxia primară a TEV, și studiul CV185118 cu doză unică. Acesta include 970 de pacienți copii și adolescenți, dintre care 568 au primit apixaban.

Nu există nicio indicație autorizată la copii și adolescenți pentru profilaxia primară a TEV.

#### Prevenirea ETV 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 asparaginază prin intermediul unui dispozitiv de acces venos central fixat pentru o perioadă de timp, au fost randomizați 1:1 pentru tromboprofilaxie 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
$\geq 35$ kg	2,5 mg de două ori pe zi

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost un complex între 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, sângerarea 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 proiectat 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 benefic.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu apixaban 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 plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) la 3 până 4 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimente nu modifică ASC sau  $C_{max}$  în cazul utilizării dozei de 10 mg. Apixaban poate fi administrat cu sau fără alimente.

În cazul administrării orale de doze mai mici de 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 individuală și interindividuală de ~20% CV și respectiv de ~30% CV.

În urma administrării orale a dozei de apixaban 10 mg 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 dozei de apixaban 10 mg sub forma a 2 comprimate de 5 mg zdrobite, amestecate cu 30 g de piure de fructe,  $C_{max}$  și ASC au fost cu 21% și respectiv 16% mai mici, comparativ cu administrarea a 2 comprimate de 5 mg întregi. Scăderea expunerii nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

În urma administrării unui comprimat de apixaban 5 mg, zdrobit, 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 oral o doză 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 om, legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 87%. Volumul de distribuție ( $V_{SE}$ ) este de aproximativ 21 litri.

Nu sunt disponibile date privind legarea apixabanului de proteine plasmatice specifice la copii și adolescenți.

### Metabolizare și eliminare

Apixaban are multiple căi de eliminare. La om, din doza administrată de apixaban, aproximativ 25% se regăsește sub forma metaboliților, în timp ce majoritatea a fost regăsită în 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 directă la nivelul tractului intestinal.

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

La copii și adolescenți, apixaban are un clearance total aparent 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 ale CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 și 2J2. Apixaban sub forma nemodificată este principala componentă activă în plasma

umană, fără metaboliți activi prezenți în circulație. Apixaban este un substrat al proteinelor transportoare, gp-P (glicoproteina-P) și proteinei de rezistență față de cancerul mamar (BCRP - breast cancer resistance protein).

#### 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 disfuncției 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 persoanele cu clearance-ul creatininei normal, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 51-80 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei de 30-50 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei de 15-29 ml/min), concentrațiile plasmatice ale apixaban (ASC) au crescut cu 16, 29 și respectiv 44%. Insuficiența renală nu a avut niciun efect evident asupra legăturii dintre concentrația plasmatică a apixaban și activitatea anti-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/min. Prin urmare, este puțin probabil ca hemodializa să fie o măsură eficientă de gestionare a supradozajului cu apixaban.

La pacienții copii cu vârsta  $\geq 2$  ani, insuficiența renală severă este definită ca o rată estimată a filtrării glomerulare (RFGe) mai mică de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de suprafață corporală (s.c.). În studiul CV185325, la pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani, pragurile care defineau insuficiența renală severă în funcție de sex și de vârstă postnatală sunt rezumate în Tabelul 15 de mai jos; fiecare corespunde unei RFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s.c. pentru pacienți cu vârsta  $\geq 2$  ani.

**Tabelul 15: Pragurile de eligibilitate a RFGe pentru studiul CV185325**

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

\* Pragul de eligibilitate pentru participarea la studiul CV185325, acolo unde rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe) a fost calculată conform ecuației Schwartz la patul pacientului actualizate (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Acest prag per protocol a corespuns unei RFGe sub care un pacient potențial a fost considerat ca având „o funcție renală inadecvată” care i-a interzis participarea la studiul CV185325. Fiecare prag a fost definit ca o RFGe < 30% pentru 1 deviație standard (SD) sub intervalul de referință RFG pentru vârstă și gen. Valorile pragului la pacienții cu vârsta < 2 ani corespund unei RFGe < 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 ale filtrării glomerulare  $\leq 55$  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 (RFGe  $\geq 30$

până < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s.c.) au fost eligibili. Pe baza datelor de la adulți și a datelor limitate de la toți pacienții copii și adolescenți tratați cu apixaban, nu este necesară ajustarea dozelor 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. 4.2 și 4.4)

### Insuficiența hepatică

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

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

### Sex

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

Proprietățile farmacocinetice diferențiate în funcție de sex nu au fost studiate la copii și adolescenți.

### Origine etnică și rasă

Rezultatele studiilor de fază I nu au evidențiat diferențe ale farmacocineticii apixaban între subiecții albi/caucazieni, asiatici și aparținând rasei negre/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.

Proprietățile farmacocinetice diferențiate în funcție de origine etnică și rasă nu au fost studiate la copii și adolescenți.

### Greutate corporală

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

Administrarea apixaban la copii și adolescenți se bazează pe un regim cu doză fixă, crescut în trepte în funcție de greutatea corporală.

### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

În mod similar, rezultatele evaluării FC/FD a apixabanului la copii și adolescenți indică o relație liniară între concentrația de apixaban și AXA. Acest lucru este în concordanță cu relația documentată anterior la adulți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrio-fetale și toxicitatea

juvenilă.

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

În laptele de la femele de șobolan, a fost găsit un raport mare între concentrația în lapte și cea plasmatică a apixaban ( $C_{max}$  de aproximativ 8, ASC de aproximativ 30), posibil pe baza mecanismului de transport activ în lapte.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Copovidonă  
Celuloză microcristalină (PH 102)(E460)  
Croscarmeloză sodică  
Lactoză monohidrat  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Film:

Hipromeloză 2910 15 mPa  
Lactoză monohidrat  
Dioxid de titan (E171)  
Triacetină  
Oxid de fier roșu (E172)  
Oxid de fier galben (E172)  
Oxid de fier negru (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Cutie cu 4 blistere din PVC/PVDC/Al, a câte 15 comprimate filmate

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

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

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

Antibiotice SA

Str Valea Lupului nr. 1, , Municipiul Iași, Jud. Iași, 707410, România

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

16433/2026/01

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

Data primei autorizări: Ianuarie 2026

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2026

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.