

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Apixaban Gemax Pharma 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține apixaban 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat a 5 mg conține lactoză 105 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Apixaban Gemax Pharma 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, cu dimensiuni de aproximativ 9,9 mm x 5,2 mm, ovale, biconvexe, gravate cu "A40" pe o față și cu "H" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV), cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 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 pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

Reducerea dozei

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

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

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

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: Schemă 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 pacienții copii și adolescenți

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

Tratamentul cu apixaban la pacienții copii și adolescenți se bazează pe o dozare în trepte, în funcție de greutatea corporală. Doza recomandată de apixaban la pacienții copii și adolescenți cu greutatea ≥ 35 kg este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Recomandare privind dozele pentru tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la pacienții copii și adolescenți cu greutatea ≥ 35 kg (după anticoagularea parenterală inițială)

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

Pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea < 35 kg, luați în considerare alte forme farmaceutice adecvate greutății corporale, disponibile pe piață.

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

Omiterea administrării unei doze la adulți și la pacienții 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 anticoagulante parenterale la Apixaban Gemax Pharma (și *viceversa*) poate fi făcută la momentul următoarei doze programate (vezi pct. 4.5). Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Schimbarea tratamentului de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Apixaban Gemax Pharma

La trecerea pacienților de la tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Apixaban Gemax Pharma, trebuie oprit tratamentul cu warfarină sau cu un alt AVK și inițiat tratamentul cu Apixaban Gemax Pharma atunci când raportul internațional normalizat (INR) este < 2 .

Schimbarea tratamentului de la Apixaban Gemax Pharma la AVK

La trecerea pacienților de la tratamentul cu Apixaban Gemax Pharma la tratamentul cu AVK, administrarea Apixaban Gemax Pharma trebuie continuată pe o perioadă de cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu AVK. După 2 zile de administrare concomitentă a tratamentului cu Apixaban Gemax Pharma și cu AVK, trebuie măsurată valoarea INR înainte de următoarea doză programată de Apixaban Gemax Pharma. Administrarea concomitentă a tratamentului cu Apixaban Gemax Pharma 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 dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

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

Insuficiență renală

Pacienți adulți

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

- pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV), nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).
- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu FANV și creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârsta ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg, este necesară o reducere a dozei (vezi subpunctul de mai sus privind Reducerea dozei). În lipsa altor criterii pentru reducerea dozelor (vârștă, greutate corporală), nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

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

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

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

Copii și adolescenți

Pe baza datelor 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

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

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

Trebuie 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 este necesară ajustarea dozei (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. Prin urmare, Apixaban Gemax Pharma trebuie utilizat cu prudență la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Înainte de inițierea tratamentului cu Apixaban Gemax Pharma, trebuie efectuate testele funcției hepatice.

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

Greutate corporală

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

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

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

Sex

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

Pacienți supuși ablației prin cateter (FANV)

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

Pacienți supuși cardioversiei

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

Pentru pacienții netratați anterior cu anticoagulante, trebuie avută în vedere excluderea prezenței unui tromb la nivelul atriului stâng, utilizând o abordare ghidată imagistic (de exemplu, ecocardiografie transesofagiană (ETE) sau scanare prin tomografie computerizată (CT)) înainte de cardioversie, în conformitate cu ghidurile medicale 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 solicitată confirmarea că pacientul a luat apixaban așa cum a fost prescris. Deciziile despre inițierea 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 privind tratamentul cu apixaban în doza recomandată pentru pacienții cu FANV atunci când este utilizat în asociere cu medicamente antitrombotice la pacienți cu SCA și/sau supuși ICP după ce se obține hemostaza (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii și adolescenți

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

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

Mod de administrare la adulți și la pacienții copii și adolescenți

Administrare orală

Apixaban Gemax Pharma trebuie administrat cu apă, cu sau fără alimente.

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

Comprimatele de Apixaban Gemax Pharma zdrobite sunt stabile în apă, glucoză 5%, suc de mere și piure de mere timp de până la 4 ore.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sângerare activă semnificativă clinic.
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (vezi pct. 5.2).
- Leziune sau afecțiune dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer 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 arteriovenoase, 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

Risc de hemoragie

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

Cu toate că tratamentul cu apixaban nu necesită monitorizarea de rutină a expunerii, un test cantitativ calibrat 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 pacienții copii și adolescenți (consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa). Pot fi avute în vedere transfuzia de plasmă proaspătă congelată, administrarea de concentrate de complex protrombinic (CCP) sau de factor VIIa recombinant. Cu toate acestea, nu există experiență clinică pentru utilizarea produselor CCP 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 concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a apixaban cu medicamente antitrombocitare 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 altor inhibitori ai agregării plachetare concomitent 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 potențialelor beneficii, comparativ cu potențialele riscurile, înainte de asocierea acestui tratament cu apixaban.

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

Un studiu clinic a înrolat pacienți adulți 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 de AAS a crescut riscul de sângerare majoră conform ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) sau sângerare 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 asociere de AAS și clopidogrel, a fost raportată o creștere semnificativă a riscului de sângerare majoră conform 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 la care s-a administrat apixaban (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu proteze valvulare cardiace

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

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

Pacienți cu sindrom antifosfolipidic

Anticoagulatele orale cu acțiune directă (AOAD), inclusiv 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- β 2-glicoproteina I), tratamentul cu AOAD poate fi asociat cu frecvențe crescute 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, luând în considerare 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).

Întreruperea temporară

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

Anestezia sau puncția spinală/epidurală

Atunci când se utilizează anestezia neuraxială (anestezie spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții aflați sub tratament cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice prezintă risc de apariție a hematoamelor spinale sau epidurale care pot determina paralizii pe termen lung sau permanente. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin montarea postoperatorie a cateterelor epidurale sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Cateterele epidurale sau intratecale trebuie îndepărtate cu cel puțin 5 ore înainte de administrarea primei doze de apixaban. Riscul poate fi de asemenea crescut de puncțiile 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 la nivelul vezicii urinare sau intestinului). Dacă tulburările neurologice sunt observate, 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 ori 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, prin 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 de apixaban și luați în considerare un anticoagulant administrat parenteral cu acțiune de scurtă durată.

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

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

Pacienți cu neoplasm malign în evoluție

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 pacienți 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 ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg trebuie să li se administreze doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

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

Pacienți copii și adolescenți

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

Vârstnici

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

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

Greutate corporală

La adulți, greutatea corporală scăzută (< 60 kg) poate crește riscul de hemoragie (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

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

Trebuie 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.

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

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

Utilizarea apixaban nu este recomandată la pacienții care utilizează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P, cum sunt 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 atât ai CYP3A4 cât 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 atât ai CYP3A4 cât și ai gp-P, comparativ cu utilizarea apixaban în monoterapie.

La pacienții care utilizează concomitent tratament sistemic cu inductori puternici atât ai CYP3A4 cât 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 la aceste teste de coagulare, la doza terapeutică așteptată, sunt mici și au un grad mare de variabilitate (vezi pct. 5.1).

Informații despre excipienți

Apixaban Gemax Pharma 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

Inhibitori ai CYP3A4 și ai 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 atât ai CYP3A4 cât 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 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 claritromicină (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 atât al CYP3A4 cât 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 de 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 plasmatiche 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 atât ai CYP3A4 cât 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 doză de 10 mg o dată pe zi) nu a evidențiat o creștere relevantă a timpului de sângerare sau inhibarea suplimentară a agregării trombocitare, comparativ cu administrarea medicamentelor antitrombocitare fără apixaban. Creșterea valorilor testelor de coagulare (TP, INR și aPTT) a fost în concordanță 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 antitrombocitare sunt administrate concomitent cu apixaban. Apixaban trebuie utilizat cu prudență atunci când este administrat 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 ≤ 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 apixaban.

În urma administrării în asociere a celor două medicamente, valorile medii ale ASC și C_{max} au fost cu 15% și, respectiv, cu 18% mai mici decât în cazul administrării apixaban în monoterapie. 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 μM . Prin 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 digoxin. Ca urmare, apixaban nu a inhibat transportul substratului mediat de către gp-P.

Naproxen

Administrarea concomitentă a unor doze unice de apixaban (10 mg) și 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 atenolol (100 mg), un beta-blocant 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 s-au efectuat 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

Datele provenite din utilizarea apixaban la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte 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 acestuia se excretă în laptele uman. Datele la animale au evidențiat excreția apixaban în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu apixaban având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale la care s-a administrat apixaban nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La adulți, siguranța utilizării apixaban a fost investigată în 7 studii clinice de fază III care au înrolat peste 21 000 pacienți: peste 5 000 pacienți în studiile privind pETV, peste 11 000 pacienți în studiile privind FANV și peste 4 000 pacienți în studiile privind tratamentul ETV (tETV), pentru o expunere totală medie de 20 zile, 1,7 ani și, respectiv, 221 zile (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse frecvente au fost hemoragia, contuzia, epistaxisul și hematomul (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 (inclusiv 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) la adulți pentru FANV și pETV sau tETV, și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 18 ani, pentru tETV și prevenirea TEV recurent.

Tabelul 3: Reacțiile adverse sub formă de tabel

Clasa de aparate, sisteme și organe	Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV, cu unul sau mai mulți factori de risc (FANV)	Tratamentul TVP și al EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV) la pacienții adulți	Tratamentul TEV și prevenirea TEV recurent la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			
Anemie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			
Hipersensibilitate, edem alergic și anafilaxie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente [‡]
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	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 hepatobiliare</i>			
Valori anormale ale testelor funcției hepatice, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, valori serice crescute ale fosfatazei alcaline, valori serice 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 asociată cu 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 [§]
<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 intraspinale (de exemplu, accident vascular hemoragic sau hemoragii la nivelul putamenului, cerebelului, hemoragii intraventriculare sau subdurale).

‡ Include reacție anafilactică, hipersensibilitate la medicamente și hipersensibilitate.

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

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

Copii și adolescenți

Siguranța apixaban a fost investigată în cadrul unui studiu clinic de fază I și a 3 studii clinice de fază II/III, care au inclus 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 forme farmaceutice de apixaban adecvate vârstei.

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

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții 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 pacienții 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 pacienții copii și adolescenții din brațul cu îngrijire standard (SOC); 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 pacienții copii 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:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

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 relevante clinic.

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

Hemodializa a scăzut ASC 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 în care este necesară inversarea anticoagularii din cauza sângerării care pune viața în pericol sau este necontrolată, este disponibil un medicament de inversare pentru inhibitorii factorului Xa (andexanet alfa) pentru adulți (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 durata de 30 minute, cu CCP cu 4 factori, 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 (CCP), sau de factor VIIa recombinant.

În funcție de disponibilitatea locală, în caz de sângerări majore, trebuie luată în considerare consultația efectuată de către un medic specialist cu expertiză în coagulare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antitrombotici, 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 în prevenirea trombozei arteriale și venoase la doze la care se păstrează hemostaza.

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale apixaban reflectă mecanismul său de acțiune (inhibarea FXa). Ca urmare a inhibării FXa, apixaban modifică testele de coagulare, de exemplu timpul de protrombină (TP), INR și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT). La adulți, modificările observate 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 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 la copii și adolescenți cu apixaban 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 susține mecanismul de acțiune documentat al apixabanului, ca inhibitor selectiv al factorului Xa (Fxa).

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

	Apixaban C_{max} (ng/ml)	Apixaban C_{min} (ng/ml)	Apixaban activitate maximă anti-factor Xa (UI/ml)	Apixaban activitate minimă anti-factor Xa (UI/ml)
	Mediana [a 5-a; a 95-a percentilă]			
<i>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice: FANV</i>				

2,5 mg de două ori pe zi*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg de două ori pe zi	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și a EP recurente (tETV)</i>				
2,5 mg de două ori pe zi	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg de două ori pe zi	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg de două ori pe zi	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

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

Copii și adolescenți

Studiile 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 ≥ 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) Cminss și Cmaxss 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 ≥ 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) Cminss și Cmaxss 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 ≥ 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) Cminss și Cmaxss 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 în 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 non-valvulară (FANV)

Un total de 23 799 pacienți adulți au fost randomizați în studiile clinice (ARISTOTLE: apixaban comparativ cu warfarină, AVERROES: apixaban comparativ cu AAS), inclusiv 11 927 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 non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori suplimentari de risc, cum sunt:

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

Studiul ARISTOTLE

În studiul ARISTOTLE, au fost randomizați în total 18 201 pacienți adulți pentru tratament dublu-orb cu apixaban 5 mg de două ori pe zi (sau 2,5 mg de două ori pe zi la pacienți selecționați [4,7%], vezi pct. 4.2) sau cu warfarină (INR țintă în intervalul 2,0-3,0), iar pacienții au fost expuși la 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

	Apixaban N = 9 120 n (%/an)	Warfarină N = 9 081 n (%/an)	Risc relativ (ÎI 95%)	Valoarea p
Accident vascular cerebral sau embolie sistemică	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Accident vascular cerebral				
Ischemic sau nespecificat	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragic	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolie sistemică	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

În cazul pacienților randomizați pentru 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 prespecificată 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 warfarină privind decesul de orice cauză s-au diminuat.

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

	Apixaban N = 9 088 n (%/an)	Warfarină N = 9 052 n (%/an)	Risc relativ (ÎI 95%)	Valoarea p
Rezultatele privind sângerarea				
Majoră*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Letală	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraniană	52 (0,33)	122 (0,80)		
Majoră + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Toate	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001

Alte criterii				
Deces de orice cauză	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarct miocardic	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

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

† 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 în concordanță cu rezultatele eficacității primare pentru populația generală din acest studiu.

Incidența sângerărilor gastro-intestinale 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 în concordanță cu rezultatele pentru populația generală din acest studiu.

Studiul AVERROES

În studiul AVERROES, un total de 5 598 pacienți adulți, considerați de către investigatori ca fiind nepotrivii 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 fie considerat nepotrivit pentru 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

	Apixaban N = 2 807 n (%/an)	AAS N = 2 791 n (%/an)	Riscul relativ (Î 95%)	Valoarea p
Accident vascular cerebral sau embolie sistemică*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Accident vascular cerebral				
Ischemic sau nespecificat	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragic	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolie sistemică	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Accident vascular cerebral, embolie sistemică, IM sau deces de cauză vasculară**†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarct miocardic	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Deces de cauză vasculară	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Deces de orice cauză†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

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

† Criteriu secundar.

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

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

	Apixaban N = 2 798 n (%/an)	AAS N = 2 780 n (%/an)	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
Majore*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Letale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraniene, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majore + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Toate	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

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

† Relevant Clinic Non-Major

Pacienții cu FANV cu SCA și/sau supuși ICP

AUGUSTUS, un studiu randomizat cu regim deschis, controlat, cu protocol factorial 2 x 2, a înrolat 4 614 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 fie către 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; Î 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%) de 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 respitalizare 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 respitalizare 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 1 500 de pacienți adulți care fie nu au fost tratați anterior cu anticoagulante orale, fie au fost pretratați 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 la adulți (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparină/warfarină, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea și siguranța apixaban pentru tratamentul TVP și/sau EP (AMPLIFY), și terapia prelungită pentru prevenirea TVP și/sau a EP recurente după tratament anticoagulant cu durată între 6 și 12 luni pentru TVP și/sau EP (AMPLIFY-EXT). Ambele studii au fost

studii randomizate, cu grupuri paralele, dublu-orb, multinaționale, efectuate la pacienți cu TVP proximală simptomatică sau EP simptomatică. Toate criteriile cheie de evaluare a siguranței și eficacității au fost adjudecate de un comitet independent care nu cunoștea alocarea la tratament.

Studiul AMPLIFY

În studiul AMPLIFY, un număr total de 5 395 pacienți adulți au fost randomizați pentru tratament cu apixaban 10 mg de două ori pe zi, administrat oral timp de 7 zile, urmat de apixaban 5 mg de două ori pe zi, administrat oral timp de 6 luni, sau pentru tratament cu enoxaparină 1 mg/kg administrată subcutanat de două ori pe zi timp de cel puțin 5 zile (până la obținerea unei valori a INR ≥ 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 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 non-letală sau EP non-letală) sau decesele corelate cu ETV (vezi Tabelul 9).

Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY

	Apixaban N = 2 609 n (%)	Enoxaparină/Warfarină N = 2 635 n (%)	Risc relativ (Î 95%)
ETV sau decese corelate cu ETV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Decese corelate cu ETV	12 (0,4)	15 (0,6)	
ETV sau deces de orice cauză	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ETV sau deces de cauză CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ETV, decese corelate cu ETV sau sângerări majore	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* 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

	Apixaban N=2 676 n (%)	Enoxaparină/ Warfarină N=2 689 n (%)	Risc relativ (Î 95%)
Majore	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Majore + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Minore	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Toate	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Sângerările majore adjuocate 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 gastro-intestinale majore conform criteriilor ISTH adjuocate au apărut la 6 (0,2%) din pacienții tratați cu apixaban și 17 (0,6%) din pacienții tratați cu enoxaparină/warfarină.

Studiul AMPLIFY-EXT

În studiul AMPLIFY-EXT un număr total de 2 482 pacienți adulți 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 non-letală sau EP non-letală) sau deces de orice cauză (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea în studiul AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risc relativ (Î 95%)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
ETV recurente sau deces de orice cauză	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Deces de orice cauză	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
ETV recurente sau deces asociat cu 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 non-letală [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)

EP non-letală [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Deces asociat ETV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] Valoarea $p < 0,0001$

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

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

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

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

Tabelul 12: Rezultatele privind sângerările în studiul AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Risc relativ (Î 95%)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 811)	(N = 826)	Apixaban 2,5 mg vs. placebo	Apixaban 5,0 mg vs. placebo
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 gastro-intestinale 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 pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și sub 18 ani

Studiul CV185325 a fost un studiu deschis, multicentric, randomizat, controlat activ, privind apixaban pentru tratamentul TEV la pacienții copii și adolescenți. Acest studiu descriptiv de eficacitate și siguranță a inclus 217 pacienți copii și adolescenți care au necesitat tratament anticoagulant pentru TEV și prevenirea TEV 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 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 ≤ 7 zile). Pacienții au fost randomizați conform unui raport 2:1 la o formulare 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 2 și < 18 ani, SOC a constat în heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), heparină nefracționată (HNF) sau antagoniști ai vitaminei K (AVK). Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 de zile și < 2 ani, SOC s-a limitat la heparine (HNF sau HGMM). 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 subiecții cu vârsta > 2 ani. Subiecții cu vârsta de la 28 de zile până la < 18 ani care au fost randomizați și primească apixaban au avut opțiunea să continue tratamentul cu apixaban timp de 6 până la 12 săptămâni suplimentare în faza de extensie.

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

Extinderea medie a expunerii la cei 143 de pacienți tratați din brațul cu apixaban a fost de 84,0 zile. Expunerea a depășit 84 de zile la 67 (46,9%) dintre pacienți. Criteriul final principal de evaluare a siguranței a fost compusul sângerărilor majore și CRNM și a fost observat la 2 (1,4%) pacienți tratați cu apixaban față de 1 (1,4%) pacient cu SOC, cu un RR de 0,99 (Î 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%) de pacienți din grupul cu apixaban și 21 (29,6%) de pacienți din grupul cu SOC, cu un RR de 1,19 (Î 95% 0,8; 1,8).

Sângerarea majoră a fost definită ca sângerare care îndeplinește unul sau mai multe dintre următoarele criterii: (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 (inclusiv radiologie intervențională).

Sângerarea CRNM a fost definită ca sângerare care îndeplinește unul sau ambele din următoarele: (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 corelate cu tratamentul. Niciunul dintre aceste decese nu a fost cauzat de un eveniment de TEV sau hemoragic, conform adjuocării efectuate de către comitetul independent de adjuocare a evenimentelor.

Baza de date pentru siguranța apixaban la pacienții 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 pacienții copii și adolescenți cu leucemie acută limfoblastică sau limfom limfoblastic (LAL, LL)

În cadrul studiului PREVAPIX-ALL, în total 512 pacienți cu vârsta ≥ 1 până la < 18 ani cu LAL sau LL nou diagnosticat, cărora li s-a administrat chimioterapie de inducție inclusiv 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
≥ 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-lethală, 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 pacienții copii și adolescenți cu boală cardiacă congenitală sau dobândită

SAXOPHONE a fost un studiu comparativ randomizat 2:1, în regim deschis, multicentric, 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 scăzute anticipate a ET și evenimentelor hemoragice la această grupă de pacienți. Din cauza incidenței scăzute a ET observate în acest studiu, nu a putut fi stabilită o evaluare definitivă a raportului risc benefic.

Agenția Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține 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 ≥ 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 $\sim 20\%$ CV și, respectiv, de $\sim 30\%$ CV.

În urma administrării orale a dozei de apixaban 10 mg sub forma a 2 comprimate zdrobite de 5 mg, dispersate 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 zdrobite de 5 mg, 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 întregi de 5 mg. Scăderea expunerii nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

În urma administrării unui comprimat de apixaban 5 mg, zdrobit, dispersat 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 adulți, legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 87%. Volumul de distribuție (VSE) este de aproximativ 21 litri.

Nu sunt disponibile date cu privire la legarea apixaban de proteinele plasmatice specifice la copii și adolescenți.

Metabolizare și eliminare

Apixaban are multiple căi de eliminare. La adulți, din doza administrată de apixaban, aproximativ 25% se regăsește sub formă de metaboliți, în timp ce majoritatea a fost regăsită în materiile fecale. La adulți, eliminarea pe cale renală a apixaban a reprezentat 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 aparent total de aproximativ 3,0 l/oră.

O-demetilarea și hidroxilarea la fracțiunea 3-oxopiperidinil reprezintă locurile majore de metabolizare. Apixaban este metabolizat în principal pe calea CYP3A4/5, cu intervenții minore 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).

Vârșnici

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}.

Insuficiență renală

Nu s-a observat nicio influență a funcției renale afectate 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 doză unică 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 doze unice 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 abordare terapeutică a supradozajului cu apixaban.

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta ≥ 2 ani, insuficiența renală severă este definită ca o rată estimată a filtrării glomerulare (RFG_e) mai mică de 30 ml/min/1,73 m² 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 RFG_e < 30 ml/min/1,73 m² s.c. pentru pacienți cu vârsta ≥ 2 ani.

Tabelul 15: Pragurile de eligibilitate a RFGe pentru studiul CV185325

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

*Pragul de eligibilitate pentru participarea la studiul CV185325, unde rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe) a fost calculată conform ecuației Schwartz la patul pacientului actualizate (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Acest prag stabilit prin 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 (DS) sub intervalul de referință al RFG pentru vârstă și sex. Valorile pragului la pacienții cu vârsta < 2 ani corespund unei RFGe < 30 ml/min/1,73 m², definiția convențională a insuficienței renale severe la pacienții cu vârsta > 2 ani.

Pacienții copii și adolescenți cu rate ale filtrării glomerulare ≤ 55 ml/min/1,73 m² nu au participat la studiul CV185325, deși cei cu niveluri ușoare până la moderate de insuficiență renală (RFGe ≥ 30 până < 60 ml/min/1,73 m² 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 pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență 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 anti-factor Xa și ale INR au fost comparabile între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și subiecții sănătoși.

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

Sex

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

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

Origine etnică și rasă

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

Rezultatele din analize populaționale de farmacocinetică la pacienții 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 pacienții copii și adolescenți.

Greutate corporală

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

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

Relație farmacocinetică/farmacodinamie

La adulți, relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) între concentrația plasmatică a apixaban și câteva criterii finale FD (activitatea anti-factor Xa, INR, TP, aPTT) a fost evaluată după administrarea unui interval larg 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 pacienții 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 cele corelate cu 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 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 din lapte și cea din plasmă 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

Nucleul comprimatului:

Lactoză
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu (F. Eur.) [vegetal]

Filmul comprimatului:

Hipromeloză
Lactoză monohidrat
Dioxid de titan (E171)
Triacetină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din Al/PVC-PVdC - 28, 56, 60 și 168 comprimate filmate

Recipient din PEÎD - 60 și 200 comprimate filmate

Sistem de închidere din PEÎD:

Flacon din PEÎD, alb, opac, prevăzut cu capac din polipropilenă albă, opacă, cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu garnitură prevăzută cu inserție pentru etanșare prin inducție și un recipient cu silicagel (1,0 g sau 2,0 g).

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

Pentru administrarea prin sonde de alimentație enterală, comprimatele filmate pot fi sfărâmate și dispersate în 60 ml de apă sau soluție de glucoză 5% (D5W).

Dispersia trebuie administrată imediat sau în decurs de 15 minute de la preparare, printr-o sondă nazogastrică cu diametrul de 8 French și lungimea de 90 cm, urmată de clătirea sondei cu 20 ml din același mediu de dispersie, pentru a asigura administrarea completă a dozei.

A fost demonstrată compatibilitatea cu sondele nazogastrice fabricate din policlorură de vinil (PVC), silicon și poliuretan.

Nu s-a observat nicio pierdere relevantă clinic de substanță activă în timpul trecerii prin sondă, în condițiile testate.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praga 1

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16670/2026/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2026