

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zelinare 2,5 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg apixabanu.

#### Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem

Jedna 2,5mg potahovaná tableta obsahuje 50,25 mg laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Hnědožluté kulaté bikonvexní potahované tablety.

*Rozměr tablet:* průměr přibližně 6,0 mm, výška přibližně 3,0 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Dospělí

Prevence žilních tromboembolických příhod (venous thromboembolic events - VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk  $\geq 75$  let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II).

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurence DVT a PE u dospělých (pro hemodynamicky nestabilní pacienty s PE viz bod 4.4).

##### Pediatrická populace

Léčba žilního tromboembolismu (venous thromboembolism – VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Prevence VTE (VTEp): elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu u dospělých*

Doporučená dávka apixabanu je 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka má být užita 12 až 24 hodin po operaci.

Při rozhodování o době podání během tohoto časového okna může lékař zvážit potenciální přínos časnějšího užití antikoagulancií k profylaxi VTE stejně jako rizika pooperačního krvácení.

*Pacienti po náhradě kyčelního kloubu:*

Doporučená délka léčby je 32 až 38 dnů.

*Pacienti po náhradě kolenního kloubu:*

Doporučená délka léčby je 10 až 14 dnů.

*Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf)*

Doporučená dávka apixabanu je 5 mg perorálně 2x denně.

*Snížení dávky*

Doporučená dávka apixabanu je 2,5 mg perorálně 2x denně u pacientů s NVAf a za přítomnosti nejméně dvou z následujících charakteristik: věk  $\geq 80$  let, tělesná hmotnost  $\leq 60$  kg nebo kreatinin v séru  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromolů/l).

Léčba má být dlouhodobá.

*Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurence DVT a PE (VTET) u dospělých*

Doporučená dávka apixabanu pro léčbu akutní DVT a léčbu PE je 10 mg užívaných perorálně 2x denně po dobu prvních 7 dnů; poté se užívá 5 mg perorálně 2x denně. Podle dostupných doporučených lékařských postupů má krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávný chirurgický výkon, úraz, imobilizace).

Doporučená dávka apixabanu pro prevenci rekurence DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálně 2x denně. Je-li prevence rekurence DVT a PE indikována, má se dávka 2,5 mg 2x denně nasadit po dokončení šestiměsíční léčby apixabanem v dávce 5 mg 2x denně nebo jiným antikoagulanciem, jak ukazuje tabulka 1 (viz také bod 5.1).

**Tabulka 1: Doporučená dávka (VTET)**

	Rozpis dávkování	Maximální denní dávka
Léčba DVT nebo PE	10 mg 2x denně po dobu prvních 7 dnů	20 mg
	poté 5 mg 2x denně	10 mg
Prevence rekurence DVT a/nebo PE po dokončení 6 měsíců léčby DVT nebo PE	2,5 mg 2x denně	5 mg

Celkové trvání léčby musí být upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4).

*Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů*

Léčba apixabanem u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let má být zahájena po nejméně 5 dnech počáteční parenterální antikoagulační terapie (viz bod 5.1).

Dávkování apixabanu u pediatrických pacientů závisí na tělesné hmotnosti pacienta. Doporučená dávka apixabanu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2: Doporučená dávka pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg**

	1. –7. den		8. den a dále	
Tělesná hmotnost (kg)	Dávkovací schéma	Maximální denní dávka	Dávkovací schéma	Maximální denní dávka

$\geq 35$	10 mg 2x denně	20 mg	5 mg 2x denně	10 mg
-----------	----------------	-------	---------------	-------

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností  $< 35$  kg nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku jiných léčivých přípravků ve formě granulí v tobolce k otevření nebo obalených granulí v sáčku.

Na základě pokynů k léčbě VTE musí být celkové trvání léčby upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4).

#### Vynechaná dávka u dospělých a pediatrických pacientů

Vynechaná ranní dávka se má užít okamžitě, když si toho pacient všimne, a může být užita společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít pouze ten samý večer, pacient nemá užívat dvě dávky následující ráno. Pacient má následující den pokračovat v užívání doporučené pravidelné dávky 2x denně.

#### Převedení léčby

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek Zelinared (a naopak) může být provedeno v následující plánované dávce (viz bod 4.5). Tyto léčivé přípravky nemají být podávány současně.

#### *Převedení léčby z antagonisty vitamínu K (VKA) na přípravek Zelinared*

Při převádění pacienta z léčby antagonisty vitamínu K (VKA) na přípravek Zelinared je třeba vysadit warfarin nebo jinou léčbu VKA a nasadit přípravek Zelinared, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR)  $< 2$ .

#### *Převedení z přípravku Zelinared na léčbu VKA*

Při převádění pacienta z přípravku Zelinared na léčbu VKA je třeba pokračovat v podávání přípravku Zelinared nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech společného podávání přípravku Zelinared a léčby VKA je třeba vyšetřit INR před další plánovanou dávkou přípravku Zelinared.

Ve společném podávání přípravku Zelinared a léčby VKA je třeba pokračovat, dokud nebude INR  $\geq 2$ .

#### *Starší pacienti*

VTET – Není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

NVAF – Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou splněna kritéria pro snížení dávky (viz *Snížení dávky* na začátku bodu 4.2).

#### Porucha funkce ledvin

##### *Dospělí pacienti*

U dospělých pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin platí následující doporučení:

- k prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurence DVT a PE (VTEp) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).
- k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a hodnotou kreatininu v séru  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromolů/l) spojenou s věkem  $\geq 80$  let nebo tělesnou hmotností  $\leq 60$  kg, je snížení dávky nezbytné (viz výše uvedený bod týkající se snížení dávky). Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věku, tělesné hmotnosti) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) platí tato doporučení (viz body 4.4 a 5.2):

- pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurence DVT a PE (VTET) je třeba užívat apixaban s opatrností;
- - pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVAF mají pacienti užívat nižší dávku apixabanu, a to 2,5 mg 2x denně.

U pacientů s clearance kreatininu  $< 15$  ml/min nebo u pacientů podstupujících dialýzu nejsou klinické zkušenosti, a proto se apixaban nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Na základě údajů u dospělých a omezených údajů u pediatrických pacientů (viz bod 5.2) není nutná žádná úprava dávkování u pediatrických pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Apixaban se nedoporučuje u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Zelinared je kontraindikován u dospělých pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky významným rizikem krvácení (viz bod 4.3).

Přípravek se nedoporučuje podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4. a 5.2).

Přípravek se má používat s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugh). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT) /aspartátaminotransferázy (AST)  $> 2 \times$  ULN nebo hodnotu celkového bilirubinu  $\geq 1,5 \times$  ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Zelinared užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Zelinared mají být provedeny testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

#### *Tělesná hmotnost*

VTEp a VTEt - Není nutná žádná úprava dávkování u dospělých (viz body 4.4 a 5.2).

NVAF - Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou splněna kritéria pro snížené dávkování (viz Snížené dávkování na začátku bodu 4.2).

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu fixní dávky podle úrovně tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

#### *Pohlaví*

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Pacienti podstupující katetrizační ablaci (NVAF)*

Pacienti podstupující katetrizační ablaci mohou pokračovat v užívání apixabanu (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

#### *Pacienti podstupující kardioverzi*

Dospělým pacientům s NVAF, kteří vyžadují kardioverzi, lze nasadit apixaban nebo pokračovat v jeho podávání.

U pacientů dříve neléčených antikoagulancii je nutné před kardioverzí zvážit použití zobrazovací metody (např. transezofageální echokardiografie (TEE) nebo počítačové tomografie (CT)) v souladu se zavedenými lékařskými postupy za účelem vyloučení trombu v levé síni.

U pacientů, kteří zahajují léčbu apixabanem, je třeba před kardioverzí podávat dávku 5 mg 2x denně po dobu nejméně 2,5 dne (5 jednotlivých dávek), což zajistí adekvátní antikoagulaci (viz bod 5.1). Pokud pacient splňuje kritéria pro snížení dávky (viz výše uvedené body Snížení dávky a Porucha funkce ledvin), dávkovací režim se změní na 2,5 mg apixabanu 2x denně po dobu nejméně 2,5 dne (5 jednotlivých dávek).

Pokud je kardioverzi nutné provést ještě před podáním 5 dávek apixabanu, podá se jednorázová nasycovací dávka 10 mg následovaná dávkou 5 mg 2x denně. Pokud pacient splňuje kritéria pro

snížení dávky, dávkovací režim se změní na 5mg jednorázovou nasycovací dávku následovanou dávkou 2,5 mg 2x denně (viz výše uvedené body Snížení dávky a Porucha funkce ledvin). Nasycovací dávka má být podána nejméně 2 h před kardioverzí (viz bod 5.1).

U všech pacientů podstupujících kardioverzi je nutné před kardioverzí potvrdit, že pacient užil apixaban podle předpisu. Při rozhodování o zahájení a délce léčby je nutné vzít v úvahu zavedené doporučené postupy pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

#### *Pacienti s NVAF a akutním koronárním syndromem (ACS) a/nebo perkutánní koronární intervencí (PCI)*

U pacientů s ACS a/nebo podstupujících PCI po dosažení hemostázy jsou s léčbou apixabanem v doporučené dávce pro pacienty v kombinaci s antiagregancii omezené zkušenosti (viz body 4.4 a 5.1).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Zelinared u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let nebyly stanoveny v jiných indikacích než léčba VTE a prevence rekurence VTE. U novorozenců a pro jiné indikace nejsou dostupné žádné údaje (viz také bod 5.1). Použití přípravku Zelinared u novorozenců a u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let v jiných indikacích než léčba VTE a prevence rekurence VTE se proto nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zelinared u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence tromboembolismu nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje týkající se prevence tromboembolických příhod jsou uvedeny v bodě 5.1, nelze však poskytnout žádné doporučení týkající se dávkování.

#### *Způsob podání u dospělých a pediatrických pacientů*

Perorální podání.

Přípravek Zelinared se má zapíjet vodou, lze ho užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Zelinared rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5% roztoku glukózy či v jablečném džusu nebo je lze smíchat s jablečným pyré a ihned podat perorálně (viz bod 5.2). Tablety přípravku Zelinared lze též rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo 5% roztoku glukózy a ihned podat nazogastrickou sondou (viz bod 5.2).

Rozdrcené tablety přípravku Zelinared jsou stabilní ve vodě, 5% roztoku glukózy, jablečném džusu a jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní klinicky významné krvácení.
- Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a rizikem klinicky relevantního krvácení (viz bod 5.2).
- Léze nebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácení. Toto může zahrnovat současný nebo nedávný gastrointestinální vřed, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávný chirurgický výkon mozku, míchy nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známé nebo suspektní jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneurysma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality.
- Souběžná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii, např. nefracionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, dabigatran atd.), vyjma specifických případů převodu antikoagulační terapie (viz bod 4.2), kdy je podáván UFH v

dávkách nezbytných pro udržení otevřeného centrálního žilního nebo tepenného katétru nebo kdy je UFH podáván během katetrizační ablace kvůli fibrilaci síní (viz body 4.4 a 4.5).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Riziko krvácení

Podobně jako při užívání jiných antikoagulancií mají být pacienti užívající apixaban pečlivě sledováni s ohledem na známky krvácení. Doporučuje se, aby byl přípravek používán s opatrností u stavů s vyšším rizikem krvácení. Podávání apixabanu se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení (viz body 4.8 a 4.9).

I když léčba apixabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, ve výjimečných situacích, kdy může znalost expozice apixabanu pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování a urgentním chirurgickém výkonu, může být užitečný kalibrovaný kvantitativní test inhibice aktivity faktoru Xa (viz bod 5.1).

Pro dospělé je k dispozici specifická reverzní látka (andexanet alfa) antagonistující účinky apixabanu. Její bezpečnost a účinnost však nebyly u pediatrických pacientů stanoveny (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi čerstvě zmražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC k reverzi krvácení u jedinců, kterým byl podán apixaban.

##### Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je souběžná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii kontraindikována (viz bod 4.3).

Souběžné užívání apixabanu s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení (viz bod 4.5).

Jsou-li pacienti souběžně léčeni selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo nesteroidními antiflogistiky (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové, je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Po chirurgickém výkonu se souběžné podávání jiných inhibitorů agregace trombocytů spolu s apixabanem nedoporučuje.

U pacientů s fibrilací síní a stavy vyžadujícími monoterapii nebo duální antiagregační terapii mají být dříve, než se tato léčba zkombinuje s apixabanem, pečlivě vyhodnoceny možné přínosy oproti potenciálním rizikům.

V klinické studii u dospělých pacientů s fibrilací síní zvýšilo souběžné užívání ASA riziko závažného krvácení u apixabanu z 1,8 % za rok na 3,4 % za rok a u rizika krvácení u warfarinu došlo ke zvýšení z 2,7 % za rok na 4,6 % za rok. V této klinické studii byla v omezené míře (2,1 %) použita souběžná duální antiagregační terapie (viz bod 5.1).

Klinická studie zahrnovala pacienty s fibrilací síní a ACS a/nebo podstupující PCI léčené inhibitorem P2Y<sub>12</sub> s nebo bez ní, a perorálním antikoagulanciem (buď apixabanem nebo VKA) po dobu 6 měsíců. Souběžné užívání ASA zvýšilo riziko závažného nebo CRNM (klinicky významného nežávažného) krvácení (definováno dle ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis) u pacientů léčených apixabanem - z 16,4 % za rok na 33,1 % za rok (viz bod 5.1).

V klinické studii s pacienty s vysoce rizikovým postakutním koronárním syndromem bez fibrilace síní, kteří se vyznačovali mnohonásobnými kardiálními a nekardiálními komorbiditami, a kteří užívali ASA

nebo kombinaci ASA a klopidoogrelu, bylo hlášeno významné zvýšení rizika závažného krvácení podle ISTH u apixabanu (5,13 % za rok) ve srovnání s placebem (2,04 % za rok).

Ve studii CV185325 nebyly hlášeny žádné klinicky významné krvácivé příhody u 12 pediatrických pacientů léčených souběžně apixabanem a ASA v dávce  $\leq 165$  mg denně.

#### Použití trombolitik k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

S použitím trombolitik k léčbě akutní cévní mozkové příhody u pacientů užívajících apixaban jsou velmi omezené zkušenosti (viz bod 4.5).

#### Pacienti s umělými srdečními chlopněmi

U pacientů s umělými srdečními chlopněmi a s fibrilací síní nebo bez ní nebyly bezpečnost a účinnost apixabanu hodnoceny. Použití apixabanu se proto za těchto okolností nedoporučuje. Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s umělými srdečními chlopněmi a použití apixabanu se tudíž nedoporučuje.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) zahrnující apixaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

#### Chirurgické a invazivní výkony

Apixaban má být vysazen nejméně 48 hodin před elektivním chirurgickým výkonem nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení. To platí i pro výkony, u nichž nelze vyloučit pravděpodobnost klinicky významného krvácení, nebo u kterých by riziko krvácení bylo nepřijatelné. Apixaban má být vysazen nejméně 24 hodin před elektivním chirurgickým výkonem nebo invazivními výkony s nízkým rizikem krvácení. To platí i pro výkony, u nichž se očekává, že každé krvácení, které se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu, nebo bude snadno kontrolovatelné.

Jestliže nelze odložit chirurgický nebo invazivní výkon, je třeba dbát řádné opatrnosti a vzít v úvahu zvýšené riziko krvácení. Toto riziko krvácení se má zvážit oproti naléhavosti zásahu.

V podávání apixabanu se má pokračovat co nejdříve po invazivním nebo chirurgickém výkonu, jakmile to dovoluje klinický stav a je ustavena hemostáza (informace ke kardioverzi viz bod 4.2).

U pacientů podstupujících katetrizační ablaci kvůli fibrilaci síní není nutné léčbu apixabanem přerušovat (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

#### Dočasné přerušení

Přerušení podávání antikoagulancií, včetně apixabanu, kvůli aktivnímu krvácení, elektivnímu chirurgickému výkonu nebo invazivním výkonům vystavuje pacienty zvýšenému riziku trombózy. Je třeba se vyhnout výpadkům léčby a pokud musí být z jakéhokoli důvodu apixaban dočasně vysazen, je třeba obnovit terapii co nejdříve.

#### Spinální/epidurální anestezie nebo punkce

Při použití neuroaxiální anestezie (spinální/epidurální anestezie) nebo spinální/epidurální punkce, jsou pacienti léčení trombolitiky v prevenci tromboembolických komplikací vystaveni riziku rozvoje

epidurálního nebo spinálního hematomu, což může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko takových příhod může zvýšit pooperační použití zavedených vnitřních epidurálních katétrů nebo souběžné užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Zavedené epidurální nebo intratekální katetry musí být odstraněny nejméně pět hodin před první dávkou apixabanu. Dále může riziko zvýšit traumatická nebo opakovaná epidurální nebo spinální punkce. Pacienti musí být často sledováni kvůli známkám a příznakům neurologických poruch (např. citlivost nebo slabost dolních končetin, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Jestliže je zaznamenána neurologická porucha, je nezbytné urgentní stanovení diagnózy a léčba. Před neuroaxiálním výkonem má lékař zvážit potenciální přínos oproti riziku u pacientů užívajících antikoagulancia nebo u těch, kteří mají dostávat antikoagulancia kvůli tromboprophylaxi.

Nejsou k dispozici žádné údaje o načasování zavedení nebo odstranění neuroaxiálního katétru u pediatrických pacientů užívajících apixaban. V takových případech je nutné apixaban vysadit a zvážit použití krátkodobě působícího parenterálního antikoagulancia.

#### Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE nebo pacienti, kteří potřebují trombolýzu nebo plicní embolektomii

U pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo je u nich zvažována trombolýza nebo plicní embolektomie, se apixaban nedoporučuje jako alternativa k nefrakcionovanému heparinu, protože v těchto klinických situacích nebyly bezpečnost a účinnost apixabanu stanoveny.

#### Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním mohou být vystaveni vysokému riziku žilního tromboembolismu a krvácivých příhod.

Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům (viz také bod 4.3).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

##### *Dospělí pacienti*

Omezená klinická data ukazují zvýšenou koncentraci apixabanu v plazmě u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. V prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTep), léčbě DVT, léčbě PE a prevenci rekurence DVT a PE (VTet) se musí apixaban užívat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min), (viz body 4.2 a 5.2).

K prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVAF musí pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) a pacienti s kreatininem v séru  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) ve spojení s věkem  $\geq 80$  let nebo tělesnou hmotností  $\leq 60$  kg užívat nižší dávku apixabanu, a to 2,5 mg 2x denně (viz bod 4.2).

U pacientů s clearance kreatininu  $< 15$  ml/min, nebo u pacientů podstupujících dialýzu nejsou klinické zkušenosti, proto se apixaban nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

##### *Pediatrickí pacienti*

Použití apixabanu u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebylo hodnoceno, a proto se podání apixabanu nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

#### Starší pacienti

Vyšší věk může zvýšit riziko krvácení (viz bod 5.2).

Také je u starších pacientů nutná opatrnost při souběžném podávání apixabanu s kyselinou acetylsalicylovou z důvodu možného vyššího rizika krvácení.

### Tělesná hmotnost

Nízká tělesná hmotnost (< 60 kg) může u dospělých zvýšit riziko krvácení (viz bod 5.2).

### Pacienti s poruchou funkce jater

Apixaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a rizikem klinicky relevantního krvácení (viz bod 4.3).

Přípravek se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Přípravek se má používat s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugh) (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů ALT/AST > 2x ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem  $\geq 1,5x$  ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto se musí apixaban v této populaci používat s opatrností (viz bod 5.2). Před nasazením apixabanu musí být provedeny testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

### Interakce s inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a P-glykoproteinu (P-gp)

Použití apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni systémově podávanými silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, jako jsou například azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir). Tyto léčivé přípravky mohou zvyšovat expozici apixabanu dvojnásobně (viz bod 4.5) nebo vícenásobně v přítomnosti dalších faktorů, které zvyšují expozici apixabanu (např. těžká porucha funkce ledvin).

U pediatrických pacientů, kteří současně dostávají systémovou léčbu silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, nejsou dostupné žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

### Interakce s induktory CYP3A4 a P-gp

Současné použití apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může vést k ~ 50% snížení expozice apixabanu. V klinické studii u pacientů s fibrilací síní byla při současném podávání apixabanu a silných induktorů CYP3A4 a P-gp pozorována snížená účinnost a vyšší riziko krvácení ve srovnání s podáváním apixabanu samostatně.

U pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp platí tato doporučení (viz bod 4.5):

- pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurence DVT a PE je třeba apixaban užívat s opatrností;
- pro léčbu DVT a léčbu PE se apixaban užívat nemá, protože může mít nižší účinnost.

U pediatrických pacientů, kteří současně dostávají systémovou léčbu silnými induktory CYP3A4 i P-gp, nejsou dostupné žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

### Operace zlomeniny v oblasti proximálního femuru

Apixaban nebyl hodnocen v klinických studiích z hlediska účinnosti a bezpečnosti u pacientů, kteří podstupují operaci zlomeniny v oblasti proximálního femuru. Proto se u těchto pacientů jeho použití nedoporučuje.

#### Laboratorní parametry

Testy srážlivosti [např. protrombinový čas (PT), INR, a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)] jsou podle očekávání ovlivněny mechanismem účinku apixabanu. Při očekávané léčebné dávce byly zaznamenány malé změny těchto testů, které rovněž velmi kolísaly (viz bod 5.1).

#### Informace o pomocných látkách

Přípravek Zelinarec obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání apixabanu s ketokonazolem (400 mg 1x denně), silným inhibitorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k dvojnásobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,6násobnému zvýšení průměrné  $C_{max}$  apixabanu.

Užívání apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémově podávané silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou azolová antimykotika (například ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) (viz bod 4.4).

Očekává se, že léčivé látky, které se nepovažují za silné inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, (např. amiodaron, klarithromycin, diltiazem, flukonazol, naproxen, chinidin, verapamil) zvyšují plazmatické koncentrace apixabanu v menším rozsahu. Při současném podávání s látkami, které nejsou silnými inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, není nutná úprava dávky apixabanu. Například diltiazem (360 mg 1x denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4 a slabý inhibitor P-gp, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,3násobnému zvýšení průměrné  $C_{max}$ . Naproxen (500 mg v jednorázové dávce), který je inhibitorem P-gp, ale ne CYP3A4, vedl k 1,5násobnému zvýšení průměrné AUC a 1,6násobnému zvýšení  $C_{max}$  apixabanu. Klarithromycin (500 mg, 2x denně), který je inhibitorem P-gp a silným inhibitorem CYP3A4, vedl k 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC a 1,3násobnému zvýšení průměrné  $C_{max}$  apixabanu.

#### Induktory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání apixabanu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k přibližně 54% průměrné AUC a 42% snížení  $C_{max}$  apixabanu. Současné použití apixabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může také vést k nižší plazmatické koncentraci apixabanu. Při současném podávání těchto léčivých přípravků není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak u pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp se k prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, k prevenci mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurence DVT a PE má apixaban užívat s opatrností.

Apixaban se nedoporučuje k léčbě DVT a PE u pacientů dostávajících současně systémově podávanou léčbu silnými induktory CYP3A4 a P-gp, protože účinnost může být ovlivněna (viz bod 4.4).

#### Antikoagulancia, inhibitory agregace trombocytů, SSRI/SNRI a NSAID

Z důvodu zvýšeného rizika krvácení je souběžná léčba s jakýmkoli jinými antikoagulancii kontraindikována, vyjma specifických případů převodu antikoagulační terapie, kdy je UFH podáván v dávkách nezbytných pro udržení otevřeného centrálního žilního nebo tepenného katétru nebo kdy je UFH podáván během katetrizační ablace kvůli fibrilaci síní (viz bod 4.3).

Po kombinovaném podávání enoxaparinu (40 mg v jednorázové dávce) s apixabanem (5 mg v jednorázové dávce) byl pozorován aditivní účinek na inhibici aktivity faktoru Xa.

Při současném podávání apixabanu s ASA 325 mg 1x denně nebyly zjištěny žádné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce.

V klinických hodnoceních fáze I nebylo při současném podávání apixabanu s klopido-grelem (75 mg 1x denně) nebo s kombinací klopido-grelu 75 mg a ASA 162 mg 1x denně, nebo s prasugrelem (60 mg a dále 10 mg 1x denně) prokázáno významné prodloužení doby krvácení nebo další inhibice agregace trombocytů ve srovnání s podáváním antiagregancií bez apixabanu. Nárůsty v testech srážlivosti (PT, INR a aPTT) byly konzistentní s účinky samotného apixabanu.

Naproxen (500 mg), inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému zvýšení průměrné AUC a 1,6násobnému zvýšení průměrné  $C_{max}$  apixabanu. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci trombocytů indukovanou kyselinou arachidonovou a žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení.

Navzdory těmto zjištěním se může u jednotlivců objevit výraznější farmakodynamická odpověď při současném podávání antiagregancií s apixabanem. Apixaban je nutné užívat s opatrností při současné léčbě se SSRI/SNRI, NSAID, ASA a/nebo inhibitory P2Y<sub>12</sub>, protože tyto léčivé přípravky typicky zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.4.).

Se souběžným podáváním jiných inhibitorů agregace trombocytů (jako jsou antagonisté receptorů GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextran nebo sulfipyrazon) či trombolitik jsou omezené zkušenosti. Jelikož tyto látky zvyšují riziko krvácení, souběžné podávání těchto léčivých přípravků s apixabanem se nedoporučuje (viz bod 4.4.).

Ve studii CV185325 nebyly hlášeny žádné významné krvácivé příhody u 12 pediatrických pacientů léčených souběžně apixabanem a ASA v dávce  $\leq 165$  mg denně.

#### Jiné současně podávané léky

Při současném podávání apixabanu s atenololem nebo famotidinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce. Současné podávání apixabanu 10 mg s atenololem 100 mg nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetiku apixabanu. Následně po podání těchto dvou přípravků současně byla průměrná AUC a  $C_{max}$  apixabanu o 15 % resp. 18 % nižší než při samostatném podání. Podání apixabanu 10 mg s famotidinem 40 mg nemělo žádný vliv na AUC nebo  $C_{max}$  apixabanu.

#### Účinek apixabanu na jiné léčivé přípravky

*In vitro* studie apixabanu neprokázaly inhibiční účinek na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) v koncentracích, které byly významně vyšší než maximální plazmatická koncentrace zaznamenaná u pacientů. Apixaban neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 v koncentracích do  $20 \mu M$ . Proto se neočekává, že by apixaban měnil metabolickou clearance současně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány těmito enzymy. Apixaban není významným inhibitorem P-gp.

V klinických hodnoceních provedených u zdravých subjektů, jak je popsáno níže, apixaban významně nezměnil farmakokinetiku digoxinu, naproxenu nebo atenololu.

#### *Digoxin*

Současné podávání apixabanu (20 mg 1x denně) a digoxinu (0,25 mg 1x denně), substrátu P-gp, neovlivnilo AUC nebo  $C_{\max}$  digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P-gp.

#### *Naproxen*

Současné podání jednorázové dávky apixabanu (10 mg) a naproxenu (500 mg), běžně používaného NSAID, nemělo žádný vliv na AUC nebo  $C_{\max}$  naproxenu.

#### *Atenolol*

Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a atenololu (100 mg), běžně používaného beta blokátoru, neměnilo farmakokinetiku atenololu.

#### Aktivní uhlí

Podávání aktivního uhlí snižuje expozici apixabanu (viz bod 4.9).

#### Pediatrická populace

Studie interakcí nebyly u pediatrických pacientů provedeny. Výše uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělé populace a u pediatrické populace mají být zohledněna upozornění v bodě 4.4.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

O použití apixabanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech neprokazují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání apixabanu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

#### Kojení

Není známo, zda se apixaban nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly exkreci apixabanu do mléka (viz bod 5.3). Nemůže být vyloučeno riziko pro kojené dítě.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání apixabanu.

#### Fertilita

Studie na zvířatech, kterým byl podáván apixaban, neprokázaly vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Zelinared nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost apixabanu u dospělých byla hodnocena v sedmi klinických studiích fáze III zahrnujících více než 21 000 pacientů: více než 5 000 pacientů ve studiích VTEp, více než 11 000 pacientů ve studiích NVAf a více než 4 000 pacientů ve studiích léčby VTE (VTET), s průměrnou celkovou expozicí 20 dnů; 1,7 roku; resp. 221 dnů (viz bod 5.1).

Časté nežádoucí účinky byly krvácení, kontuze, epistaxe a hematom (viz tabulka 3, uvádějící profil a frekvence nežádoucích účinků podle indikace).

Ve studiích VTep mělo nežádoucí účinky celkem 11 % pacientů léčených apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně. Ve studiích apixabanu ve srovnání s enoxaparinem byla celková četnost výskytu nežádoucích účinků spojených s krvácením 10 %.

Ve studiích NVAF byla celková incidence výskytu nežádoucích účinků souvisejících s krvácením u apixabanu 24,3 % ve studii apixabanu ve srovnání s warfarinem a 9,6 % ve studii apixabanu ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou. Ve studii apixabanu ve srovnání s warfarinem byla četnost výskytu závažného gastrointestinálního krvácení podle ISTH (včetně horního GI, dolního GI a krvácení z rektu) u apixabanu 0,76 %/rok. Incidence výskytu závažného nitroočního krvácení podle ISTH u apixabanu byla 0,18 %/rok.

Ve studiích VTet byla celková incidence výskytu nežádoucích účinků souvisejících s krvácením u apixabanu 15,6 % ve studii apixabanu ve srovnání s enoxaparinem/warfarinem a 13,3 % ve studii apixabanu ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

#### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce č. 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené podle jednotlivých tříd orgánových systémů a frekvencí s použitím následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit) u dospělých pacientů pro VTep, NVAF a VTet a u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do  $< 18$  let pro VTet a prevenci rekurence VTE.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených v tabulce 3 pro pediatrické pacienty jsou odvozeny ze studie CV185325, ve které pacienti dostávali apixaban k léčbě VTE a prevenci rekurence VTE.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky v tabulce**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (VTep)</b>	<b>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)</b>	<b>Léčba DVT a PE, a prevence rekurence DVT a PE (VTet) u dospělých pacientů</b>	<b>Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>				
Anemie	Časté	Časté	Časté	Časté
Trombocytopenie	Méně časté	Méně časté	Časté	Časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe	Vzácné	Méně časté	Méně časté <sup>‡</sup>	Časté
Pruritus	Méně časté	Méně časté*	Méně časté	Časté
Angioedém	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Mozkové krvácení <sup>†</sup>	Není známo	Méně časté	Vzácné	Není známo

<i>Poruchy oka</i>				
Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení)	Vzácné	Časté	Méně časté	Není známo
<i>Cévní poruchy</i>				
Krvácení, hematom	Časté	Časté	Časté	Časté
Hypotenze (včetně procedurální hypotenze)	Méně časté	Časté	Méně časté	Časté
Intraabdominální krvácení	Není známo	Méně časté	Není známo	Není známo
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
Epistaxe	Méně časté	Časté	Časté	Velmi časté
Hemoptýza	Vzácné	Méně časté	Méně časté	Není známo
Krvácení do dýchacího traktu	Není známo	Vzácné	Vzácné	Není známo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
Nauzea	Časté	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Méně časté	Časté	Časté	Není známo
Krvácení z hemoroidů	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo
Krvácení z úst	Není známo	Méně časté	Časté	Není známo
Hematochezie	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Časté
Rektální krvácení, krvácení z dásní	Vzácné	Časté	Časté	Časté
Retroperitoneální krvácení	Není známo	Vzácné	Není známo	Není známo
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				
Abnormální funkční jaterní testy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Časté
Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	Méně časté	Časté	Časté	Není známo
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Méně časté	Méně časté	Časté	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>				
Kožní vyrážka	Není známo	Méně časté	Časté	Časté
Alopecie	Vzácné	Méně časté	Méně časté	Časté
Erythema multiforme	Není známo	Velmi vzácné	Není známo	Není známo
Kožní vaskulitida	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
Krvácení do svalů	Vzácné	Vzácné	Méně časté	Není známo
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				

Hematurie	Méně časté	Časté	Časté	Časté
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení	Méně časté	Méně časté	Časté	Velmi časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
Krvácení v místě aplikace	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo
<i>Vyšetření</i>				
Pozitivní okultní krvácení	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>				
Kontuze	Časté	Časté	Časté	Časté
Krvácení po výkonu (včetně hematomu po výkonu, krvácení z rány, hematomu v místě cévního vpichu a krvácení v místě katétru), sekrece z rány, krvácení v místě incize (včetně hematomu v místě incize), operační krvácení	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Časté
Traumatické krvácení	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo

\* Ve studii CV185057 (dlouhodobá prevence VTE) se nevyskytly žádné případy generalizovaného pruritu  
† Pojem „Mozkové krvácení“ zahrnuje jakékoli intrakraniální nebo intraspinální krvácení (tj. hemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo krvácení do putamina nebo mozečku a intraventrikulární nebo subdurální krvácení).  
‡ Zahrnuje anafylaktickou reakci, lékovou hypersenzitivitu a hypersenzitivitu.  
§ Zahrnuje silné menstruační krvácení, mezimenstruační krvácení a vaginální krvácení.

Použití apixabanu může být spojeno s vyšším rizikem okultního nebo zjevného krvácení z kterékoliv tkáně nebo orgánu, které může vést k posthemoragické anemii. Znamky, příznaky a závažnost se liší podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení (viz body 4.4 a 5.1).

### Pediatrická populace

Bezpečnost apixabanu byla studována v 1 klinické studii fáze I a 3 klinických studiích fáze II/III zahrnujících 970 pacientů. Z nich dostalo 568 pacientů jednu nebo více dávek apixabanu s průměrnou celkovou expozicí 1 den, 24 dnů, 331 dnů resp. 80 dnů (viz bod 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabanu ve formě vhodné pro jejich věk, upravené podle tělesné hmotnosti.

Celkově byl bezpečnostní profil apixabanu u pediatrických pacientů ve věku 28 dnů až < 18 let podobný jako u dospělých a obecně byl konzistentní napříč různými věkovými skupinami pediatrických pacientů.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pediatrických pacientů byly epistaxe a abnormální vaginální krvácení (viz tabulka 3, která obsahuje profil nežádoucích účinků a jejich frekvence podle indikace).

U pediatrických pacientů byly ve srovnání s dospělými léčenými apixabanem častěji hlášeny epistaxe (velmi časté), abnormální vaginální krvácení (velmi časté), hypersenzitivita a anafylaxe (časté), pruritus (časté), hypotenze (časté), hematochezie (časté), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (časté), alopecie (časté) a krvácení po výkonu (časté), ale ve stejné kategorii frekvence jako u pediatrických pacientů v rámci se standardní léčbou (SOC); jedinou výjimkou bylo abnormální vaginální krvácení, které bylo v rámci se SOC hlášeno jako časté. Ve všech případech kromě jednoho byly hlášeny zvýšené

hladiny jaterních aminotransferáz u pediatrických pacientů, kteří současně dostávali chemoterapii pro základní malignitu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. V případě výskytu hemoragických komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Má se zvážit zahájení vhodné léčby, např. chirurgickou zástavu krvácení, transfuze mražené plazmy nebo podání látky ke zvrácení inhibice aktivity faktoru Xa (viz bod 4.4).

V kontrolovaných klinických studiích neměl apixaban podávaný perorálně zdravým dospělým jedincům v dávkách až 50 mg denně po dobu 3 až 7 dnů (25 mg 2x denně po dobu 7 dnů nebo 50 mg 1x denně po dobu 3 dnů) žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

U zdravých dospělých subjektů snížilo podávání aktivního uhlí 2 a 6 hodin po požití 20mg dávky apixabanu průměrnou AUC apixabanu o 50 %, resp. 27 %, a nemělo žádný dopad na  $C_{max}$ . Průměrný eliminační poločas apixabanu klesl z 13,4 hodiny, když byl apixaban podáván samotný, na 5,3 hodiny, když bylo aktivní uhlí podáno 2 hodiny po apixabanu, a na 4,9 hodiny, když bylo podáno po šesti hodinách. Podávání aktivního uhlí tedy může být užitečné při řešení předávkování apixabanem nebo při náhodném požití.

Pokud byla jednorázová dávka 5 mg apixabanu podána perorálně, snížila hemodialýza v konečném stádiu renálního onemocnění (ESRD) AUC apixabanu o 14 %. Proto je nepravděpodobné, že by dialýza byla účinným prostředkem, jak zvládnout předávkování apixabanem.

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je pro dospělé k dispozici reverzní látka ke zvrácení inhibice aktivity faktoru Xa (andexanet alfa) (viz bod 4.4). Také je možné zvážit podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků apixabanu, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž do 4 hodin od začátku infuze bylo dosaženo výchozích hodnot. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC ke zvrácení krvácení u jedinců, kterým byl podán apixaban. V současné době nejsou žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u jedinců léčených apixabanem. Je možné zvážit opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titraci v závislosti na zlepšení krvácení.

Specifická reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamické účinky apixabanu není u pediatrické populace stanovena (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi mražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa.

V závislosti na lokální dostupnosti odborníka na koagulaci se má u závažného krvácení zvážit konzultace s tímto odborníkem.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa, ATC kód: B01AF02

#### Mechanismus účinku

Apixaban je silný, perorální, reverzibilní, přímý a vysoce selektivní inhibitor aktivního místa faktoru Xa. Pro antitrombotické působení nevyžaduje antitrombin III. Apixaban inhibuje volný a v koagulu vázaný faktor Xa a protrombinázovou aktivitu. Apixaban nemá přímé účinky na agregaci trombocytů, ale nepřímo inhibuje agregaci trombocytů indukovanou trombinem. Inhibicí aktivity faktoru Xa zabraňuje apixaban tvorbě trombinu a vzniku trombu. V preklinických studiích apixabanu na zvířecích modelech byla prokázána antitrombotická účinnost v prevenci arteriální a venózní trombózy v dávkách, při kterých byla zachována hemostáza.

#### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabanu odrážejí mechanismus působení (inhibice FXa). V důsledku inhibice aktivity faktoru Xa prodlužuje apixaban testy srážlivosti, jako je například protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Při očekávané léčebné dávce byly u dospělých zaznamenány malé změny těchto testů srážlivosti, které jsou také velmi variabilní. Tyto testy se nedoporučují ke zhodnocení farmakodynamických účinků apixabanu. Ve stanovení tvorby trombinu snížil apixaban endogenní trombinový potenciál, který je měřítkem tvorby trombinu v lidské plazmě.

Apixaban také vykazuje inhibici aktivity faktoru Xa (AXA), která je zřejmá ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v několika komerčních soupravách ke stanovení inhibice aktivity faktoru Xa, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických studií u dospělých jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom Heparin. Inhibice aktivity faktoru Xa je přímo lineárně úměrná plazmatické koncentraci apixabanu a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholové plazmatické koncentrace apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a inhibicí aktivity faktoru Xa je přibližně lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu. Výsledky pediatrických studií s apixabanem naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA je konzistentní s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa.

Tabulka 4 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a inhibice aktivity faktoru Xa pro každou indikaci u dospělých. U pacientů užívajících apixaban v prevenci VTE po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu vykazují výsledky méně než 1,6násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří užívali apixaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace, výsledky vykazují 1,7násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů užívajících apixaban pro léčbu DVT a PE nebo prevenci rekurence DVT a PE výsledky vykazují méně než 2,2násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami.

**Tabulka 4: Předpokládaná expozice apixabanu v ustáleném stavu a inhibice aktivity faktoru Xa**

	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>Inhibice aktivity faktoru Xa apix. max (IU/ml)</b>	<b>Inhibice aktivity faktoru Xa apix. min (IU/ml)</b>
	Medián [5., 95. percentil]			
<i>Prevence VTE: po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu</i>				
2,5 mg 2x denně	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]

<i>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace: NVAf</i>				
2,5 mg 2x denně*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2x denně	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurence DVT a PE (VTEt)</i>				
2,5 mg 2x denně	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2x denně	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2x denně	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Populace s upravenou dávkou na základě alespoň 2 ze 3 kritérií snížení dávky ve studii ARISTOTLE.

Ačkoli léčba apixabanem nevyžaduje rutinní sledování expozice, může být kalibrovaná kvantitativní analýza inhibice aktivity faktoru Xa užitečná ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost expozice apixabanu pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či urgentním chirurgickém výkonu.

### Pediatrická populace

Studie apixabanu u pediatrické populace používaly stanovení STA® Liquid Anti-Xa Apixaban. Výsledky těchto studií naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a inhibicí aktivity faktoru Xa (AXA) je konzistentní s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa.

V úrovních tělesné hmotnosti 9 až  $\geq 35$  kg ve studii CV185155 byl geometrický průměr (%CV, Coefficient of Variation - koeficient variace) AXA min a AXA max v rozmezí 27,1 (22,2) ng/ml až 71,9 (17,3) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV)  $C_{minss}$  a  $C_{maxss}$  30,3 (22) ng/ml a 80,8 (16,8) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozmezích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 2,5 mg 2x denně.

V úrovních tělesné hmotnosti 6 až  $\geq 35$  kg ve studii CV185362 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 67,1 (30,2) ng/ml až 213 (41,7) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV)  $C_{minss}$  a  $C_{maxss}$  71,3 (61,3) ng/ml a 230 (39,5) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozmezích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

V úrovních tělesné hmotnosti 6 až  $\geq 35$  kg ve studii CV185325 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 47,1 (57,2) ng/ml až 146 (40,2) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV)  $C_{minss}$  a  $C_{maxss}$  50 (54,5) ng/ml a 144 (36,9) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozmezích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

Předpokládaná expozice v ustáleném stavu a aktivita proti faktoru Xa pro pediatrické studie naznačuje, že v celkové populaci bylo kolísání koncentrací apixabanu a AXA mezi maximálními a minimálními hodnotami v ustáleném stavu přibližně 3násobné (min, max: 2,65–3,22).

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Prevence VTE (VTEp): elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu*

Klinický program apixabanu byl navržen k průkazu účinnosti a bezpečnosti apixabanu v prevenci VTE u širokého spektra dospělých pacientů podstupujících plánovanou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Do dvou pivotních, dvojitě zaslepených, mezinárodních klinických hodnocení srovnávajících apixaban v dávce 2,5 mg perorálně 2x denně (4 236 pacientů) nebo enoxaparin v dávce 40 mg 1x denně

(4 228 pacientů) bylo randomizováno celkem 8 464 pacientů. Do tohoto počtu bylo zařazeno 1 262 pacientů (618 bylo ve skupině s apixabanem) ve věku 75 let nebo více, 1 004 pacientů (499 ve skupině s apixabanem) s nízkou tělesnou hmotností ( $\leq 60$  kg), 1 495 pacientů (743 ve skupině s apixabanem) s BMI  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> a 415 pacientů (203 ve skupině s apixabanem) se středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Do klinického hodnocení ADVANCE-3 bylo zařazeno 5 407 pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního kloubu, a do klinického hodnocení ADVANCE-2 bylo zařazeno 3 057 pacientů postupujících elektivní náhradu kolenního kloubu. Pacienti byli léčeni buď apixabanem v dávce 2,5 mg podávané perorálně 2x denně (p.o. 2x denně), nebo enoxaparinem v dávce 40 mg podávané subkutánně jednou denně (s.c. 1x denně). První dávka apixabanu byla podána za 12 až 24 hodin po operaci, zatímco podávání enoxaparínu bylo zahájeno 9 až 15 hodin před operací. Jak apixaban, tak enoxaparin byly podávány po dobu 32–38 dnů v klinickém hodnocení ADVANCE-3 a po dobu 10–14 dnů v klinickém hodnocení ADVANCE-2.

Na základě anamnézy pacientů v populaci klinického hodnocení ADVANCE-3 a ADVANCE-2 (8 464 pacientů) bylo zjištěno, že 46 % mělo hypertenzi, 10 % hyperlipidemii, 9 % diabetes mellitus a 8 % ischemickou chorobu srdeční.

Apixaban v porovnání s enoxaparinem prokázal statisticky superiority snížení v rámci primárního cílového parametru složeného ze všech VTE/úmrťí ze všech příčin a cílového parametru závažné VTE, složeného z proximální DVT, Nefatální PE a úmrťí souvisejícího s VTE ve srovnání s enoxaparinem jak u náhrady kyčelního kloubu, tak kolenního kloubu (viz tabulka 5).

**Tabulka 5: Výsledky týkající se účinnosti z pivotních klinických hodnocení fáze III**

Klinické hodnocení	ADVANCE-3 (kyčel))			ADVANCE-2 (koleno))		
Studijní léčba	Apixaban	Enoxaparin	p- hodnota	Apixaban	Enoxaparin	p- hodnota
Dávka	2,5 mg p.o.	40 mg s.c.		2,5 mg p.o.	40 mg s.c.	
Trvání léčby	2x denně	1x denně		2x denně	1x denně	
	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d	
Celková VTE/úmrťí ze všech příčin						
Počet příhod/pacientů	27/1 949 1,39 %	74/1 917 3,86 %	< 0,0001	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	<0,0001
Výskyt příhod						
Relativní riziko 95% CI	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Závažné VTE						
Počet příhod/pacientů	10/2;199 0,45%	25/2;195 1,14%	0,0107	13/1;195 C <sub>max</sub>	26/1;199 2,17%	0,0373
Výskyt příhod						
Relativní riziko 95% CI	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Cílové parametry týkající se bezpečnosti - závažné krvácení, složené ze závažného a CRNM krvácení a všechna krvácení vykazovaly podobný výskyt u pacientů léčených apixabanem v dávce 2,5 mg ve srovnání s enoxaparinem v dávce 40 mg (viz tabulka 6). Kritéria pro všechna krvácení zahrnovala i krvácení v místě chirurgického výkonu.

**Tabulka 6: Výsledky týkající se krvácení z pivotních klinických hodnocení fáze III \***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban	Enoxaparin	Apixaban	Enoxaparin 40 mg s.c. 1x denně

	2,5 mg p.o. 2x denně 35 ± 3 d	40 mg s.c 1x denně 35 ± 3 d	2,5 mg p.o. 2x denně 12 ± 2 d	12 ± 2 d
Všichni léčeni	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
<b>Léčebné období</b> <sup>1</sup>				
Závažné	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatální	0	0	0	0
Závažné + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Všechna	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
<b>Pooperační období</b> <sup>2</sup>				
Závažné	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatální	0	0	0	0
Závažné + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Všechna	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

\* Kritéria pro všechna krvácení zahrnovala krvácení v místě chirurgického výkonu.

<sup>1</sup> Zahrnuje případy, ke kterým došlo po první dávce enoxaparinu (před operací).

<sup>2</sup> Zahrnuje případy, ke kterým došlo po první dávce apixabanu (po operaci).

Celková incidence nežádoucích účinků krvácení, anémie a abnormalit aminotransferáz (např. hladina ALT) byla numericky nižší u pacientů léčených apixabanem ve srovnání s enoxaparinem v klinických hodnoceních fáze II a III u elektivní náhrady kyčelního a kolenního kloubu.

Ve studii u pacientů s náhradou kolenního kloubu byly během plánovaného léčebného období diagnostikovány 4 případy PE v rameni léčeném apixabanem oproti žádnému případu v rameni léčeném enoxaparinem. Tento vyšší počet PE nelze vysvětlit.

#### *Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF)*

V klinickém programu (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) bylo z celkového počtu 23 799 dospělých pacientů randomizováno 11 927 pacientů k užívání apixabanu. Program byl navržen k prokázání účinnosti a bezpečnosti apixabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a jedním nebo několika z dalších rizikových faktorů, jako:

- předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA)
- věk ≥ 75 let
- hypertenze
- diabetes mellitus
- symptomatické srdeční selhání (třída NYHA ≥ II)

#### *Studie ARISTOTLE*

Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18 201 dospělých pacientů randomizováno do dvojité zaslepené léčby apixabanem v dávce 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [4,7 %], viz bod 4.2) nebo warfarinem (cílový rozsah INR 2,0–3,0), průměrná doba expozice pacientů studijní léčivé látce byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrné CHADS2 skóre činilo 2,1 a 18,9 % pacientů již prodělalo cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Apixaban dosáhl v této studii statisticky významnou superioritu nad warfarinem v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické nebo ischemické) a systémové embolizace (viz tabulka 7).

#### **Tabulka 7: Výsledky týkající se účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N=9 120 n (%/rok)</b>	<b>Warfarin N=9 081 n (%/rok)</b>	<b>Poměr rizik (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Cévní mozková příhoda				
Ischemická nebo nespecifikovaná	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragická	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Systémová embolizace	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem byl průměrný procentuální podíl doby v terapeutickém rozmezí (TTR; time in therapeutic range) (INR 2–3) 66 %.

Apixaban prokázal snížení počtu cévních mozkových příhod a systémových embolií ve srovnání s warfarinem napříč různými úrovněmi v centru TTR; v rámci nejvyššího kvartilu TTR podle centra byl poměr rizik pro apixaban vs. warfarin 0,73 (95% CI, 0,38; 1,40).

Hlavní sekundární cílové parametry závažného krvácení a úmrtí ze všech příčin byly testovány podle předem specifikované hierarchické strategie za účelem kontroly chyby 1. typu.

Statisticky významné superiority bylo také dosaženo u klíčových sekundárních cílových parametrů: jak

závažného krvácení, tak úmrtí ze všech příčin (viz tabulka 8). Se zlepšeným monitorováním INR se pozorované výhody apixabanu ve srovnání s warfarinem v souvislosti s úmrtím ze všech příčin zmenšily.

**Tabulka 8: Sekundární cílové parametry u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N = 9 088 n (%/rok)</b>	<b>Warfarin N = 9 052 n (%/rok)</b>	<b>Poměr rizik (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
Výsledky léčby týkající se krvácení				
Závažné*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatální	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniální	52 (0,33)	122 (0,80)		
Závažné + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Všechny	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Další ukazatele				
Úmrtí ze všech příčin	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarkt myokardu	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

\* Závažné krvácení definováno podle kritérií International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Nezávažné, ale klinicky významné.

Celková míra ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům ve studii ARISTOTLE byla 1,8 % pro apixaban a 2,6 % pro warfarin.

Výsledky týkající se účinnosti pro předem specifikované podskupiny, včetně skóre CHADS2, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, stavu funkce ledvin, předchozí cévní mozkové příhody nebo TIA a diabetu byly konzistentní s primárními výsledky týkající se účinnosti pro celkovou populaci zkoumanou ve studii.

Incidence závažného gastrointestinálního krvácení podle ISTH (včetně krvácení horního GIT, dolního GIT a krvácení z rektu) byla 0,76 % za rok s apixabanem a 0,86 % za rok s warfarinem.

Výsledky závažného krvácení u předem specifikovaných podskupin, včetně skóre CHADS2, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, stavu funkce ledvin, předchozí cévní mozkové příhody nebo TIA a diabetu byly konzistentní s primárními výsledky účinnosti pro celkovou populaci zkoumanou ve studii.

#### Studie AVERROES

Ve studii AVERROES bylo celkem 5 598 dospělých pacientů, které zkoušející považovali za nevhodné pro VKA, randomizováno k léčbě apixabanem v dávce 5 mg 2x denně (nebo v dávce 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [6,4 %], viz bod 4.2) nebo ASA. ASA byla podle uvážení zkoušejícího podávána 1x denně v dávce 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) nebo 324 mg (6,6 %). Pacienti byli vystaveni studijní léčivé látce po průměrnou dobu 14 měsíců. Průměrný věk byl 69,9 let, průměrné skóre CHADS2 bylo 2,0 a 13,6 % pacientů mělo předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Častými důvody nevhodnosti pro terapii VKA ve studii AVERROES byla nemožnost/nepravděpodobnost dosažení INR v požadovaných intervalech (42,6 %), odmítnutí léčby pacientem VKA (37,4 %), skóre CHADS2 = 1 a nedoporučení léčby VKA lékařem (21,3 %), nemožnost spolehnout se, že pacient bude dodržovat instrukce pro léčivé přípravky obsahující VKA (15 %), a potíže/očekávané potíže při kontaktování pacienta v případě urgentní změny dávkování (11,7 %).

Studie AVERROES byla předčasně ukončena na základě doporučení nezávislého výboru pro monitorování dat vzhledem k jasným důkazům poklesu výskytu cévních mozkových příhod a systémové embolizace s přijatelným bezpečnostním profilem.

Celková míra ukončení léčby ve studii AVERROES kvůli nežádoucím účinkům byl 1,5 % pro apixaban a 1,3 % pro ASA.

V klinické studii bylo u apixabanu v porovnání s ASA dosaženo statisticky významné superiority v rámci primárního cílového parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické, ischemické nebo nespecifikované) nebo systémové embolizace (viz tabulka 9) ve srovnání s ASA.

**Tabulka 9: Hlavní výsledky týkající se účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2 807 n (%/rok)</b>	<b>ASA N = 2 791 n (%/rok)</b>	<b>Poměr rizik (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Cévní mozková příhoda				
Ischemická nebo nespecifikovaná	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragická	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Systémová embolizace	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace, IM nebo úmrtí z vaskulárních příčin*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarkt myokardu	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Úmrtí z vaskulárních příčin	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Úmrtí ze všech příčin†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\* Hodnoceno podle sekvenční testovací strategie za účelem kontroly celkové chyby 1. druhu v klinické studii.

† Sekundární cílový parametr.

V incidenci výskytu závažného krvácení nebyl mezi apixabanem a ASA žádný statisticky významný rozdíl (viz tabulka 10).

**Tabulka 10: Krvácivé příhody u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2 798 n(%/rok)</b>	<b>ASA N = 2 780 n (%/rok)</b>	<b>Poměr rizik (95%CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Závažné*</b>	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatální, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniální, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
<b>Závažné + CRNM†</b>	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
<b>Všechny</b>	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\* Závažné krvácení definováno podle kritérií International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

† Nezávažné, ale klinicky významné

#### *Pacienti s NVAf a s ACS a/nebo podstupující PCI*

Otevřené, randomizované, kontrolované hodnocení AUGUSTUS s uspořádáním 2 x 2 faktoriál zahrnovalo 4 614 dospělých pacientů s NVAf, kteří měli ACS (43 %) a/nebo podstoupili PCI (56 %). Všichni pacienti dostávali základní terapii inhibitory P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) předepsaným podle místního standardu péče.

Pacienti byli do 14 dnů od ACS a/nebo PCI randomizováni buď do skupiny s apixabanem v dávce 5 mg 2x denně (v dávce 2,5 mg 2x denně, pokud byla splněna dvě nebo více kritérií pro snížení dávky; 4,2 % dostávalo nižší dávku), nebo do skupiny s VKA a buď s ASA (v dávce 81 mg 1x denně), nebo s placebem. Průměrný věk byl 69,9 let, 94 % randomizovaných pacientů mělo skóre CHA2DS2-VASc > 2 a 47 % mělo skóre HAS-BLED > 3. U pacientů randomizovaných do skupiny s VKA činil podíl doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2–3) 56 %, a to s 32 % doby pod hranicí INR 2 a 12 % nad hranicí INR 3.

Hlavním cílem hodnocení AUGUSTUS bylo vyhodnotit bezpečnost s primárním cílovým parametrem v podobě závažného krvácení nebo CRNM krvácení podle ISTH. Ve srovnání apixabanu s VKA se primární cílový parametr týkající se bezpečnosti v podobě závažného nebo CRNM krvácení v 6. měsíci vyskytl v rameni s apixabanem u 241 (10,5 %) pacientů a v rameni s VKA u 332 (14,7 %) pacientů (HR = 0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; p-hodnota [oboustranný test] < 0,0001 pro noninferioritu a p < 0,0001 pro superioritu). V případě VKA další analýzy za využití podskupin dle TTR ukázaly, že nejvyšší míra krvácení byla spojena s nejnižším kvantilem TTR. Míra krvácení byla podobná mezi apixabanem a nejvyšším kvantilem TTR.

Ve srovnání ASA s placebem se primární bezpečnostní cílový parametr v podobě závažného nebo CRNM krvácení podle ISTH v 6. měsíci vyskytl u 367 (16,1 %) pacientů v rameni s ASA a u 204 (9,0 %) pacientů v rameni s placebem (HR = 1,88, 95% CI: 1,58; 2,23; p-hodnota [oboustranný test] < 0,0001).

Konkrétně u pacientů léčených apixabanem se závažné nebo CRNM krvácení v rameni s ASA vyskytlo u 157 (13,7 %) pacientů a v rameni s placebem u 84 (7,4 %) pacientů. U pacientů léčených VKA se závažné nebo CRNM krvácení vyskytlo u 208 (18,5 %) pacientů v rameni s ASA a u 122 (10,8 %) pacientů v rameni s placebem.

Jiné účinky léčby byly vyhodnoceny jako sekundární cíle studie se složenými cílovými parametry.

Ve srovnání apixabanu s VKA se složený cílový parametr sestávající z úmrtí nebo opakované hospitalizace vyskytl u 541 (23,5 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 632 (27,4 %) pacientů v rameni s VKA. Složený

cílový parametr sestávající z úmrtí nebo ischemické příhody (cévní mozkové příhody, infarktu myokardu, trombózy stentu či urgentní revaskularizace) se vyskytl u 170 (7,4 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 182 (7,9 %) pacientů v rameni s VKA.

Ve srovnání ASA s placebem se složený cílový parametr úmrtí nebo opakované hospitalizace vyskytl u 604 (26,2 %) pacientů v rameni s ASA a u 569 (24,7 %) pacientů v rameni s placebem. Složený cílový parametr úmrtí nebo ischemické příhody (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu či urgentní revaskularizace) se vyskytl u 163 (7,1 %) pacientů v rameni s ASA a u 189 (8,2 %) pacientů v rameni s placebem.

#### *Pacienti podstupující kardioverzi*

Otevřená multicentrická studie EMANATE se účastnilo 1 500 dospělých pacientů s NVAF, kteří byli plánováni ke kardioverzi. Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří buď nebyli dosud léčeni perorálními antikoagulanty, nebo jimi byli předléčeni méně než 48 hodin. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny s apixabanem nebo skupiny s heparinem a/nebo VKA pro prevenci kardiovaskulárních příhod. Po nejméně 5 dávkách apixabanu v dávce 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů (viz bod 4.2)) byla provedena elektrická a/nebo farmakologická kardioverze. Pokud byla kardioverze potřeba dříve, byla provedena po uplynutí nejméně 2 hodin od podání 10mg nasycovací jednorázové dávky (nebo 5mg nasycovací dávky u vybraných pacientů (viz bod 4.2)). Ve skupině s apixabanem dostalo nasycovací dávku 342 pacientů (331 pacientů dostalo dávku 10 mg a 11 pacientů dostalo dávku 5 mg).

Ve skupině s apixabanem (n = 753) nedošlo k žádné cévní mozkové příhodě (0 %) a ve skupině s heparinem a/nebo VKA došlo k 6 (0,80 %) cévním mozkovým příhodám (n = 747; RR 0,00, 95% CI 0,00; 0,64). Úmrtí ze všech příčin nastalo u 2 pacientů (0,27 %) ve skupině s apixabanem a u 1 pacienta (0,13 %) ve skupině s heparinem a/nebo VKA. Nebyly hlášeny žádné příhody systémové embolizace.

K příhodám závažného krvácení a CRNM krvácení došlo u 3 (0,41 %), resp. 11 (1,50 %) pacientů ve skupině s apixabanem v porovnání s 6 (0,83 %) a 13 (1,80 %) pacienty ve skupině s heparinem a/nebo VKA.

Tato explorační studie prokázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost léčby apixabanem a léčby heparinem a/nebo VKA v klinickém kontextu kardioverze.

#### *Léčba DVT, léčba PE and prevence rekurence DVT a PE (VTEt)*

Cílem klinického programu u dospělých (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) bylo prokázat účinnost a bezpečnost apixabanu v léčbě DVT a/nebo PE (AMPLIFY), a rozšířit léčbu na prevenci rekurence DVT a/nebo PE po 6 až 12 měsících antikoagulační léčby DVT a/nebo PE (AMPLIFY-EXT). Obě studie představovala randomizovanou, paralelní, dvojitě zaslepenou, mezinárodní hodnocení u pacientů se symptomatickou proximální DVT nebo symptomatickou PE. Všechny klíčové cílové parametry týkající se bezpečnosti a účinnosti byly posuzovány nezávislou komisí bez odslepení.

#### *Studie AMPLIFY*

Ve studii AMPLIFY bylo celkem 5 395 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem v dávce 10 mg 2x denně perorálně po dobu 7 dnů, a poté apixabanem v dávce 5 mg 2x denně perorálně po dobu 6 měsíců, nebo enoxaparinem v dávce 1 mg/kg 2x denně subkutánně po dobu nejméně 5 dnů (dokud nebude INR  $\geq$  2) a warfarinem (cílový rozsah INR 2,0–3,0) perorálně po dobu 6 měsíců.

Průměrný věk byl 56,9 let a 89,8 % randomizovaných pacientů mělo ničím nevyvolané příhody VTE.

U pacientů randomizovaných k warfarinu činil průměrný procentuální podíl času v terapeutickém rozmezí (INR 2,0–3,0) 60,9. Apixaban prokázal snížení rekurence symptomatické VTE nebo úmrtí

souvisejících s VTE napříč různými úrovněmi centra TTR; v rámci nejvyššího kvartilu TTR podle centra byla míra relativního rizika pro apixaban vs. enoxaparin 0,79 (95% CI, 0,39;1,61).

Studie prokázala noninferioritu apixabanu v porovnání s enoxaparinem/warfarinem v rámci kombinovaného primárního parametru v podobě posuzované rekurence symptomatické VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) nebo úmrtí souvisejícího s VTE (viz tabulka 11).

**Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2 609 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/warfarin N=2 635 n (%)</b>	<b>Relativní riziko (95% CI)</b>
VTE nebo úmrtí související s VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
úmrtí související s VTE-	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE nebo úmrtí ze všech příčin	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; ,08)
VTE nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, úmrtí související s VTE, nebo závažné krvácení	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\* Noninferiorní v porovnání s enoxaparinem/warfarinem (p-hodnota <0,0001).

Účinnost apixabanu v počáteční léčbě VTE byla konzistentní mezi pacienty, léčenými na PE [relativní riziko 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] i DVT [relativní riziko 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Účinnost napříč podskupinami, zahrnujícími věk, pohlaví, index tělesné hmotnosti (BMI), funkci ledvin, index závažnosti PE, umístění DVT trombu a předchozí parenterální používání heparinu byla obecně konzistentní.

Primárním cílovým parametrem týkajícím se bezpečnosti bylo závažné krvácení. Ve studii vykazoval apixaban

v primárním cílovém parametru bezpečnosti statistickou superioritu nad enoxaparinem/warfarinem [relativní riziko 0,31; 95% CI (0,17; 0,55), p-hodnota <0,0001] (viz tabulka 12).

**Tabulka 12: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2 676 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/warfarin N=2 689 n (%)</b>	<b>Relativní riziko (95% CI)</b>
Závažné	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Závažné + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Nezávažné	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Všechna	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Výskyt posuzovaného závažného krvácení a CRNM krvácení v jakémkoli anatomickém místě byl ve skupině s apixabanem obecně nižší ve srovnání se skupinou s enoxaparinem/warfarinem. Posuzované závažné (podle ISTH) gastrointestinální krvácení se vyskytlo u 6 (0,2 %) pacientů léčených apixabanem a u 17 (0,6 %) pacientů léčených enoxaparinem/warfarinem.

#### *Studie AMPLIFY-EXT*

Ve studii AMPLIFY-EXT bylo celkem 2 482 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně perorálně, apixabanem v dávce 5 mg 2x denně perorálně nebo placebem po dobu 12 měsíců po dokončení 6 až 12 měsíců počáteční antikoagulační léčby. Z nich se 836 pacientů (33,7 %) před zapojením do studie AMPLIFY-EXT zúčastnilo studie AMPLIFY.

Průměrný věk byl 56,7 let a 91,7 % randomizovaných pacientů mělo ničím nevyvolané příhody VTE.

Ve studii byly obě dávky apixabanu statisticky superiorní vzhledem k placebu v primárním cíli symptomatické, rekurence VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka 13).

**Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY-EXT**

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativní riziko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Rekurence VTE nebo úmrtí ze všech příčin	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>¥</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>¥</sup>
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
úmrtí ze všech příčin	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurence VTE nebo úmrtí související s VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Rekurence VTE nebo úmrtí související s kardiovaskulárním systémem	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Nefatální DVT <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatální PE <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Úmrtí související s VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ p-hodnota < 0,0001

\* pacientů s více než jednou příhodou přispívající ke kombinovanému cílovému parametru byla hlášena pouze první příhoda (např. jestliže měl subjekt jak DVT, tak potom PE, byla hlášena pouze DVT)

† Jednotliví účastníci mohli mít více než jednu příhodu a být zastoupeni v obou klasifikacích

Účinnost apixabanu v prevenci rekurence VTE se udržovala napříč podskupinami, včetně věku, pohlaví, BMI a funkce ledvin.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem bylo závažné krvácení během období léčby. Ve studii incidence výskytu závažného krvácení u obou dávek apixabanu statisticky nelišila od placeba. Mezi incidencí výskytu závažného a CRNM krvácení, nezávažného krvácení, a všech krvácení nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně a skupinou s placebem (viz tabulka 14).

**Tabulka 14: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY-EXT**

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

Závažné gastrointestinální krvácení definované ISTH se vyskytlo u jednoho (0,1 %) pacienta léčeného apixabanem v dávce 5 mg 2x denně, žádných pacientů léčených apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně a jednoho (0,1 %) pacienta léčeného placebem.

### Pediatrická populace

#### Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do < 18 let

Studie CV185 325 byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená, multicentrická studie apixabanu k léčbě VTE u pediatrických pacientů. Tato popisná studie účinnosti a bezpečnosti zahrnovala 217 pediatrických pacientů; vyžadujících antikoagulační léčbu VTE a prevenci rekurence VTE; 137 pacientů ve věkové skupině 1 (12 až < 18 let), 44 pacientů ve věkové skupině 2 (2 až < 12 let), 32 pacientů ve věkové skupině 3 (28 dnů až < 2 roky) a 4 pacienty ve věkové skupině 4 (od narození do < 28 dnů). Index VTE byl potvrzen zobrazovací metodou a byl nezávisle posouzen. Před randomizací byli pacienti léčeni antikoagulační SOC po dobu až 14 dnů (průměrná (SD) doba trvání léčby antikoagulační SOC před zahájením podávání hodnoceného léku byla 4,8 (2,5) dne a u 92,3 % pacientů byla zahájena za  $\leq 7$  dnů). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny s apixabanem v lékové formě vhodné pro jejich věk (dávky upravené podle tělesné hmotnosti ekvivalentní u dospělých nasycovací dávce 10 mg 2x denně po dobu 7 dnů, po které následovala dávka 5 mg 2x denně) nebo skupiny se standardní léčbou (SOC). U pacientů ve věku 2 až < 18 let se standardní léčba skládala z nízkomolekulárních heparinů, nefrakcionovaných heparinů (UFH) nebo antagonistů vitamínu K (VKA). U pacientů ve věku 28 dnů až < 2 roky bude standardní léčba omezena na hepariny (UFH nebo LMWH). Hlavní fáze léčby trvala 42 až 84 dnů u pacientů ve věku < 2 roky a 84 dnů u pacientů ve věku  $> 2$  roky. Pacienti ve věku 28 dnů až < 18 let, kteří byli randomizováni do skupiny dostávající apixaban, měli možnost pokračovat v léčbě apixabanem dalších 6 až 12 týdnů v prodloužené fázi.

Primární cílový parametr účinnosti byl složený ukazatel snímkem potvrzené a pozitivně posouzené symptomatické a asymptomatické rekurence VTE a úmrtí souvisejícího s VTE. U žádného z pacientů v žádné z léčebných skupin nedošlo k úmrtí souvisejícímu s VTE. Celkem 4 pacienti (2,8 %) ve skupině s apixabanem a 2 pacienti (2,8 %) ve skupině se standardní léčbou měli nejméně jednu přisouzenou symptomatickou nebo asymptomatickou příhodu rekurence VTE.

Medián rozmezí expozičních u 143 léčených pacientů v rameni s apixabanem byl 84 dnů. U 67 (46,9 %) pacientů expozice překročila 84 dnů. Primární cílový parametr bezpečnosti, složený ukazatel závažného krvácení a CRNM krvácení, byl pozorován u 2 (1,4 %) pacientů na apixabanu ve srovnání s 1 (1,4 %) pacientem na SOC, s RR 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). Ve všech případech to zahrnovalo CRNM krvácení. Nezávažné krvácení bylo hlášeno u 51 (35,7 %) pacientů ve skupině s apixabanem a 21 (29,6 %) pacientů ve skupině se SOC, s RR 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Závažné krvácení bylo definováno jako krvácení splňující jedno nebo více z následujících kritérií: (I) fatální krvácení; (II) klinicky zjevné krvácení doprovázené snížením hladiny Hgb nejméně 20 g/l (2 g/dl) během 24 hodin; (III) krvácení retroperitoneální, pulmonální, intrakraniální nebo jinak zasahující centrální nervový systém; a (IV) krvácení vyžadující chirurgickou intervenci na operačním sále (včetně intervenční radiologie).

CRNM krvácení bylo definováno jako krvácení splňující jedno nebo více z následujících kritérií: (I) klinicky zjevné krvácení, kdy je podána krevní transfuze a které nelze přisoudit pacientovu základnímu onemocnění a (II) krvácení vyžadující lékařskou nebo chirurgickou intervenci k obnovení hemostázy, jiným způsobem než na operačním sále.

Nezávažné krvácení bylo definováno jako jakékoli buď zjevné nebo makroskopicky prokázané krvácení, které nesplňuje kritéria výše pro závažné krvácení nebo klinicky významné nezávažné krvácení. Menstruační krvácení bylo klasifikováno jako nezávažné místo klinicky významného nezávažného krvácení.

U 53 pacientů, kteří vstoupili do prodloužené fáze a byli léčeni apixabanem, nebyla hlášena žádná příhoda symptomatické nebo asymptomatické rekurence VTE nebo mortality související s VTE. U žádného pacienta v prodloužené fázi nedošlo k příhodě závažného nebo CRNM krvácení. U osmi (8/53; 15,1 %) pacientů v prodloužené fázi došlo k příhodám nezávažného krvácení.

Ve skupině s apixabanem došlo ke 3 úmrtím a ve skupině se standardní léčbou k 1 úmrtí; zkoušející lékař všechny vyhodnotil jako nesouvisející s léčbou. Žádné z těchto úmrtí nebylo způsobeno VTE nebo krvácivou příhodou dle posouzení nezávislé komise pro posuzování příhod.

Databáze bezpečnosti pro apixaban u pediatrických pacientů je založena na studii CV185325 pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE, doplněné o studii PREVAPIX-ALL a studii SAXOPHONE v primární profylaxi VTE, a jednodávkové studii CV185118. Obsahuje 970 pediatrických pacientů, z nichž 568 dostávalo apixaban.

Neexistuje žádná schválená pediatrická indikace pro primární profylaxi VTE.

*Prevence VTE u pediatrických pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií nebo lymfoblastickým lymfomem (ALL, LL)*

Ve studii PREVAPIX-ALL bylo randomizováno celkem 512 pacientů ve věku  $\geq 1$  až  $< 18$  s nově diagnostikovanými ALL nebo LL léčených indukční chemoterapií zahrnující asparaginázu podávanou zavedeným centrálním žilním katétre v poměru 1:1 k nezaslepené tromboprophylaxi apixabanem nebo ke standardní profylaxi (bez systémové antikoagulační léčby). Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozic srovnatelných s expozicemi u dospělých, jimž byla podávána dávka 2,5 mg 2x denně (viz tabulka 15). Apixaban byl podáván ve formě tablety 2,5 mg, tablety 0,5 mg nebo perorálního roztoku o koncentraci 0,4 mg/ml. Medián trvání expozice v rameni s apixabanem byl 25 dnů.

**Tabulka 15: Dávkování apixabanu ve studii PREVAPIX-ALL**

Rozmezí tělesné hmotnosti	Dávkovací schéma
6 až $< 10,5$ kg	0,5 mg 2x denně
10,5 až $< 18$ kg	1 mg 2x denně
18 až $< 25$ kg	1,5 mg 2x denně
25 až $< 35$ kg	2 mg 2x denně
$\geq 35$ kg	2,5 mg 2x denně

Primární cílový parametr účinnosti byl složený ukazatel pozitivně posouzené symptomatické a asymptomatické nefatální hluboké žilní trombózy, plicní embolie, trombózy mozkového žilního sinusu a úmrtí souvisejícího s žilní tromboembolickou příhodou. Incidence primárního cílového parametru účinnosti byla 31 (12,1 %) v rameni s apixabanem oproti 45 (17,6 %) v rameni se standardní léčbou. Nebylo dosaženo významného snížení relativního rizika.

Cílové parametry bezpečnosti byly posouzeny podle kritérií ISTH. Primární cílový parametr bezpečnosti, závažné krvácení, se v obou léčebných ramenech vyskytl u 0,8 % pacientů. CRNM krvácení se vyskytlo u 11 pacientů (4,3 %) v rameni s apixabanem a u 3 pacientů (1,2 %) v rameni se standardní léčbou. Nejčastější příhoda CRNM krvácení přispívající k rozdílnému výsledku léčby byla lehká až středně závažná epistaxe. Menší krvácivé příhody se vyskytly u 37 pacientů v rameni s apixabanem (14,5 %) a u 20 pacientů (7,8 %) v rameni se standardní léčbou.

*Prevence tromboembolických příhod (TE) u pediatrických pacientů s vrozeným nebo získaným srdečním onemocněním*

SAXOPHONE byla otevřená multicentrická komparativní studie s randomizací v poměru 2:1 u pacientů ve věku od 28 dnů do  $< 18$  let s vrozeným nebo získaným srdečním onemocněním, u kterých

byla nutná antikoagulační léčba. Pacienti dostávali buď apixaban, nebo standardní tromboprotekci antagonistou vitamínu K nebo nízkomolekulárním heparinem. Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozic srovnatelných s expozicemi u dospělých, jimž byla podávána dávka 5 mg 2x denně (viz tabulka 16). Apixaban byl podáván ve formě tablety 5 mg, tablety 0,5 mg nebo perorálního roztoku o koncentraci 0,4 mg/ml. Průměrné trvání expozice v rameni s apixabanem bylo 331 dnů.

**Tabulka 16: Dávkování apixabanu ve studii SAXOPHONE**

Rozmezí tělesné hmotnosti	Dávkovací schéma
6 až <9 kg	1 mg 2x denně
9 až <12 kg	1,5 mg 2x denně
12 až <18 kg	2 mg 2x denně
18 až <25 kg	3 mg 2x denně
25 až <35 kg	4 mg 2x denně
≥ 35 kg	5 mg 2x denně

Primární cílový parametr bezpečnosti, složený ukazatel pozitivně posouzeného závažného krvácení definovaného podle kritérií ISTH a CRNM krvácení, se vyskytl u 1 (0,8 %) ze 126 pacientů v rameni s apixabanem a u 3 (4,8 %) ze 62 pacientů v rameni se standardní léčbou. Sekundární cílové parametry týkající se bezpečnosti, pozitivně posouzená závažná krvácení, pozitivně posouzená CRNM krvácení a všechny

pozitivně posouzené krvácivé příhody, měly napříč oběma léčebnými rameny podobnou incidenci. Sekundární cílový parametr týkající se bezpečnosti, vysazení léčivého přípravku z důvodu nežádoucí příhody,

nesnášenlivosti nebo krvácení, byl hlášen u 7 (5,6 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 1 (1,6 %) pacienta v rameni se standardní léčbou. U žádného pacienta v kterémkoli léčebném rameni nedošlo k tromboembolické příhodě. V žádném z léčebných ramen nedošlo k úmrtí.

Tato studie vzhledem k předpokládané nízké incidenci TE a krvácivých příhod v této populaci byla navržena prospektivně k popisu účinnosti a bezpečnosti. Z důvodu zjištěné nízké incidence TE v této studii nemohlo být snížení rizika definitivně prokázáno.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií léčby venózních tromboembolických příhod referenčním léčivým přípravkem obsahujícím apixaban u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost apixabanu u dospělých je přibližně 50 % pro dávky až do 10 mg. Apixaban je rychle absorbován s maximální koncentrací ( $C_{\max}$ ) zjištěnou za 3 až 4 hodiny po užití tablety. Užití s jídlem neovlivňuje AUC nebo  $C_{\max}$  apixabanu v dávce 10 mg. Apixaban se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Apixaban vykazuje lineární farmakokinetiku se zvýšením expozice úměrně dávce pro perorální dávky až 10 mg. V dávkách ≥ 25 mg je absorpce apixabanu omezena rozpuštěním a biologická dostupnost je snížena. Parametry expozice apixabanu vykazují nízkou až střední variabilitu, která odráží intra- a interindividuální variabilitu o ~ 20 % KV a respektive o ~ 30 % KV.

Expozice po perorálním podání dávky 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách rozmíchaných ve 30 ml vody byla srovnatelná s expozicí po perorálním podání 2 celých 5mg tablet. Po perorálním podání dávky 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách s 30 g jablečného pyré

byla  $C_{\max}$  a AUC o 21 % resp. 16 % nižší v porovnání s podáním 2 celých 5mg tablet. Snížení expozice se nepovažuje za klinicky významné.

Expozice po podání rozdrcené 5mg tablety apixabanu rozmíchané v 60 ml 5% roztoku glukózy a podané nazogastrickou sondou byla podobná expozici pozorované v jiných klinických studiích zahrnujících zdravé subjekty, kteří užili jednorázovou perorální dávku 5mg tablety apixabanu.

Vzhledem k předvídatelnému farmakokinetickému profilu apixabanu úměrnému dávce lze výsledky týkající se biologické dostupnosti z provedených studií aplikovat i na nižší dávky apixabanu.

### Pediatrická populace

Apixaban je rychle absorbován a dosahuje maximální koncentrace ( $C_{\max}$ ) přibližně za 2 hodiny po podání jednorázové dávky.

### Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je u dospělých lidí přibližně 87 %. Distribuční objem ( $V_{ss}$ ) je přibližně 21 litrů.

### Biotransformace a eliminace

Apixaban má mnoho způsobů eliminace. Z dávky apixabanu podané u dospělých se přibližně 25 % mění na metabolity, z nichž většina se vylučuje stolicí. Renální exkrece apixabanu u dospělých přispěla přibližně 27 % z celkové clearance. V klinických a neklinických studiích byla zaznamenána další exkrece prostřednictvím žluči, resp. přímá střevní exkrece.

U dospělých má apixaban celkovou clearance přibližně 3,3 l/h a poločas přibližně 12 hodin.

U pediatrických pacientů má apixaban celkovou zdánlivou clearance přibližně 3 l/h.

Hlavními místy biotransformace je o-demethylace a hydroxylace na 3-oxopiperidinylové části. Apixaban je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4/5 s menším přispěním CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. Nezměněný apixaban je hlavní složkou v lidské plazmě související s léčivou látkou a nemá žádné aktivní cirkulující metabolity. Apixaban je substrátem transportních proteinů, P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Nejsou dostupné žádné údaje o vazbě apixabanu na plazmatické proteiny specifické pro pediatrickou populaci.

### Starší pacienti

Starší pacienti (nad 65 let) měli vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti s průměrnou hodnotou AUC vyšší o přibližně 32 % a žádným rozdílem v  $C_{\max}$ .

### Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neměla žádný vliv na maximální koncentraci apixabanu. Bylo zaznamenáno zvýšení expozice apixabanu odpovídající poklesu funkce ledvin, což bylo hodnoceno prostřednictvím clearance kreatininu. U jedinců s lehkou (clearance kreatininu 51 – 80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30 – 50 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15 – 29 ml/min) poruchou funkce ledvin vzrostly plazmatické koncentrace apixabanu (AUC) o 16, 29, respektive 44 % ve srovnání s jedinci s normální clearance kreatininu. Porucha funkce ledvin neměla žádný patrný vliv na vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-Factor Xa aktivitou.

Pokud byla u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění (ESRD) podána jednorázová dávka 5 mg apixabanu okamžitě po hemodialýze, zvýšila se AUC apixabanu o 36 % ve srovnání s pacienty s

normální funkcí ledvin. Hemodialýza zahájená 2 hodiny po podání jednorázové dávky 5 mg apixabanu snížila AUC apixabanu u těchto pacientů s ESRD o 14 %, což odpovídá dialyzační clearance apixabanu 18 ml/min. Proto je nepravděpodobné, že by dialýza byla účinným prostředkem, jak zvládnout předávkování apixabanem.

U pediatrických pacientů ve věku  $\geq 2$  let je těžká porucha funkce ledvin definována jako odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (BSA). V tabulce 17 níže jsou shrnuty prahové hodnoty definující těžkou poruchu funkce ledvin podle pohlaví a postnatálního věku u pacientů mladších 2 let ve studii CV185325; každá odpovídá eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA u pacientů ve věku  $\geq 2$  let.

**Tabulka 17: Prahové hodnoty způsobilosti eGFR pro studii CV185325**

Postnatální věk (pohlaví)	Referenční rozsah GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Prahová hodnota způsobilosti pro eGFR*
1 týden (chlapci a dívky)	41 ± 15	$\geq 8$
2–8 týdnů (chlapci a dívky)	66 ± 25	$\geq 12$
> 8 týdnů až < 2 roky (chlapci a dívky)	96 ± 22	$\geq 22$
2–12 let (chlapci a dívky)	133 ± 27	$\geq 30$
13–17 let (chlapci)	140 ± 30	$\geq 30$
13–17 let (dívky)	126 ± 22	$\geq 30$

\*Prahová hodnota způsobilosti pro účast ve studii CV185325, kde byla odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) vypočtena podle aktualizované Schwartzovy rovnice u lůžka (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Tato prahová hodnota dle protokolu odpovídala eGFR, pod kterou se u potenciálního pacienta mělo za to, že má „nedostatečnou funkci ledvin“, která znemožňovala účast ve studii CV185325. Každá prahová hodnota byla definována jako eGFR < 30 % z 1 směrodatné odchylky (SD) pod referenčním rozmezím GFR pro daný věk a pohlaví. Prahové hodnoty pro pacienty ve věku < 2 roky odpovídají eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, konvenční definici těžkého selhání ledvin u pacientů ve věku > 2 let.

Pediatrickí pacienti s glomerulární filtrací  $\leq 55$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se studie CV185325 neúčastnili, i když pacienti s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR  $\geq 30$  až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) byli způsobilí. Na základě údajů u dospělých a omezených údajů u všech pediatrických pacientů léčených apixabanem není u pediatrických pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Apixaban se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkce jater

V klinickém hodnocení porovnávajícím 8 subjektů s lehkou poruchou funkce jater, třída A skóre 5 (n = 6) a skóre 6 (n = 2) dle Childa a Pugh, a 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater, třída B skóre 7 (n = 6) a skóre 8 (n = 2) dle Childa a Pugh se 16 zdravými kontrolními subjekty bylo zjištěno, že farmakokinetika a farmakodynamika jednorázové dávky 5 mg apixabanu nebyly u subjektů s poruchou funkce jater změněny. Změny inhibice aktivity faktoru Xa a INR byly mezi subjekty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými subjekty srovnatelné. Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

#### Pohlaví

Expozice apixabanu byla u žen o přibližně 18 % vyšší než u mužů. Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech mezi pohlavími nebyly u pediatrických pacientů hodnoceny.

#### Etnický původ a rasa

Výsledky ze studií fáze I neprokázaly znatelný rozdíl farmakokinetiky apixabanu u bělochů, Asijců, černochů/Afroameričanů. Zjištění získaná v populační farmakokinetické analýze u pacientů, kteří užívali apixaban, obecně odpovídala výsledkům fáze I. Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech týkajících se etnického původu a rasy nebyly u pediatrických pacientů hodnoceny.

### Tělesná hmotnost

Ve srovnání s expozicí apixabanu u subjektů s tělesnou hmotností 65 až 85 kg byla tělesná hmotnost > 120 kg spojena s nižší expozicí o přibližně 30 % a tělesná hmotnost < 50 kg byla spojena s vyšší expozicí o přibližně 30 %.

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu fixní dávky podle úrovně tělesné hmotnosti.

### Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika FD cílovými parametry (inhibice aktivity faktoru Xa, INR, PT, aPTT) byl u dospělých hodnocen po podání širokého rozmezí dávek (0,5 – 50 mg). Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a inhibicí aktivity faktoru Xa byl popsán pomocí lineárního modelu. Vztah FK/FD pozorovaný u pacientů, kteří užívali apixaban, odpovídal vztahu zjištěnému u zdravých pacientů.

Stejně tak výsledky hodnocení FK/FD apixabanu u pediatrických pacientů naznačují lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA. To je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční, vývojové a juvenilní toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Hlavními sledovanými účinky ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly ty, které souvisely s farmakodynamickým účinkem apixabanu na parametry krevní srážlivosti. Ve studiích toxicity byla zjištěna malá až žádná tendence ke krvácení. Jelikož to však může být způsobeno nižší citlivostí neklinických druhů ve srovnání s člověkem, při vyvozování důsledků pro člověka má být tento výsledek interpretován s opatrností.

V mateřském mléce potkanů byl zjištěn vysoký poměr mateřské mléko/mateřská plazma ( $C_{\max}$  přibližně 8, AUC přibližně 30), pravděpodobně v důsledku aktivního transportu do mléka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro tablety*

Laktóza

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (mikrokrytalická celulóza a koloidní bezvodý oxid křemičitý)

Sodná sůl kroskarmelózy

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium-stearát (E 470b)

#### *Potahová vrstva tablety*

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol  
Mastek  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistry po 10 tabletách v blistru. Jedna krabička obsahuje 6 blisterů.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Farmak International Sp. z o.o.  
Aleja Jana Pawła II 22  
00-133 Warszawa  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

16/471/23-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. 3. 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 3. 2025