

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apixaban Reddy 5 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg apixabanu.

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem

Jedna 5 mg potahovaná tableta obsahuje 103 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Růžové, oválné tablety (cca 11 mm x 6 mm) s vyraženým označením 5 na jedné straně a hladké na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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 rekurentní DVT a PE u dospělých (pro hemodynamicky nestabilní pacienty s PE viz bod 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u 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 rekurentní DVT a PE (VTET)

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 rekurentní DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálně 2x denně. Je-li prevence rekurentní DVT a PE indikována, má se dávka 2,5 mg 2x denně nasadit po dokončení šestiměsíční léčby apixabanem 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 rekurentní 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).

### Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient má přípravek Apixaban Reddy užít ihned, jak si vzpomene, a potom pokračovat v užívání 2x denně jako předtím.

### Převedení léčby

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na apixaban (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 Apixaban Reddy

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

### Převedení z přípravku Apixaban Reddy na léčbu VKA

Při převádění pacienta z bu VKA je třeba pokračovat v podávání apixabanu nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech společného podávání apixabanu a léčby VKA je třeba vyšetřit INR před další plánovanou dávkou apixabanu. Ve společném podávání apixabanu 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

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

- pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurentní DVT a PE (VTet) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).
- pro 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 a popsané výše. Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věk, tělesná hmotnost), není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

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

- pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurentní DVT a PE (VTet) je třeba užívat apixaban s opatrností;
- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVAf mají pacienti dostávat nižší dávku apixabanu, 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).

#### Porucha funkce jater

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

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

Apixaban se má používat s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo 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 hladinami jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT) / aspartátaminotransferázy (AST)  $> 2x$  ULN nebo hladiny celkového bilirubinu  $\geq 1,5x$  ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace apixaban užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením apixabanu mají být provedeny testy jaterních funkcí.

#### Tělesná hmotnost

VTet - Není nutná žádná úprava dávkování (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).

#### 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

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 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 kardioverze nutné provést ještě před podáním 5 dávek apixabanu, podá se jednorázová nasycovací dávka 10 mg následovaná 5 mg 2x denně. Pokud pacient splňuje kritéria pro snížení dávky, dávkovací režim se změní na 5mg jednorázovou nasycovací dávku následovanou 2,5 mg 2x denně (viz výše uvedené body *Snížení dávky* a *Porucha funkce ledvin*) (viz bod 5.1). Nasycovací dávka by má být podaná nejméně 2 hodiny 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)

Zkušenosti s léčbou apixabanem v doporučené dávce pro pacienty s NVAF při použití v kombinaci s antitrombotiky u pacientů s AKS a/nebo podstupujících PCI po dosažení hemostázy jsou omezené (viz body 4.4, 5.1).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost apixabanu u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. V současnosti dostupné údaje týkající se prevence tromboembolických příhod jsou popsány v bodě 5.1, nelze však poskytnout žádné doporučení týkající se dávky.

#### Způsob podání

Perorální podání.

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

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, mohou být tablety apixabanu rozdrceny a suspendovány ve vodě nebo 5% roztoku glukózy (50 mg/ml) nebo jablečném džusu nebo smíchány s jablečným pyré a okamžitě podány perorálně (viz bod 5.2). Alternativně mohou být tablety apixabanu rozdrceny a suspendovány v 60 ml vody nebo glukózy 50 mg/ml (5 %) ve vodě a okamžitě podány silikonovou, polyuretanovou nebo polyvinylchloridovou (PVC) nazogastrickou sondou (8 French nebo větší) (viz body 5.2 a 6.6). Po podání směsi je důležité propláchnout nazogastrickou sondu vodou.

Rozdrcené tablety apixabanu jsou stabilní ve vodě, 5% roztoku glukózy (50 mg/ml), 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 rizika 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, nedávná operace 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 aurgentním chirurgickým výkonu, může být užitečný kalibrovaný kvantitativní test inhibice aktivity faktoru Xa (viz bod 5.1).

Je k dispozici látka ke zvrácení inhibice aktivity faktoru Xa.

##### 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 léčeni souběžně selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo nesteroidními antiflogistiky (NSA), 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 se mají dříve, než se tato léčba zkombinuje s apixabanem, pečlivě vyhodnotit možné přínosy proti potenciálním rizikům.

V klinické studii u 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 P2Y12 s ASA nebo bez ní a perorálním antikoaguliem (buď apixabanem, nebo VKA) po dobu 6 měsíců. Souběžné užívání ASA zvýšilo riziko závažného nebo CRNM (klinicky významného nezávažného) 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 post-akutním koronárním syndromem bez fibrilace síní, kteří se vyznačovali mnohonásobnými kardiálními a nekardiálními komorbiditami, a kteří dostávali ASA nebo kombinaci ASA a klopogrelu, bylo hlášeno významné zvýšení rizika závažného krvácení podle ISTH u apixabanu (5,13 % za rok) ve srovnání s placebem (2,04 % za rok).

#### 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 studovány. Použití apixabanu se proto za těchto okolností nedoporučuje.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulační (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 2glykoproteinu 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 operaci nebo invazivní výkony, je třeba dbát řádné opatrnosti a vzít v úvahu zvýšené riziko krvácení. Toto riziko krvácení se má vážit 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 antikoagulačních, včetně apixabanu, kvůli aktivnímu krvácení, elektivním chirurgickým nebo invazivním výkonům vystavuje pacienty zvýšenému riziku trombózy. Je třeba se vyhnout výpadkům léčby a pokud musí být z jakéhokoliv důvodu apixaban dočasně vysazen, je třeba obnovit terapii co nejdříve.

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

U pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo se u nich uvažuje o trombolýze nebo plicní embolektomii, 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 venózní tromboembolie 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 (také viz bod 4.3).

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

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. Při léčbě DVT, léčbě PE a prevenci rekurentní 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 dostávat nižší dávku apixabanu, 2,5 mg dvakrát 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).

### Starší pacienti

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

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

### Tělesná hmotnost

Nízká tělesná hmotnost ( $< 60$  kg) může 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).

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

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

Pacienti se zvýšenými hladinami jaterních enzymů ALT/AST  $> 2$ x ULN nebo se zvýšenou hladinou celkového bilirubinu  $\geq 1,5$ x 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.

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

Použití apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni celkově 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).

#### 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 cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVAf a pro prevenci rekurentní DVT a PE je třeba apixaban užívat s opatrností,
- pro léčbu DVT a léčbu PE se apixaban užívat nemá, protože může být ovlivněna jeho účinnost.

#### 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

Apixaban 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 a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC a respektive  $C_{max}$  apixabanu. Klarithromycin (500 mg, 2x denně), který je inhibitorem P-gp a silným inhibitorem CYP3A4, vedl k 1,6násobnému a 1,3násobnému zvýšení průměrné AUC a respektive  $C_{max}$  apixabanu.

### Induktory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání apixabanu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k přibližně 54% snížení průměrné AUC a 42% snížení průměrné  $C_{max}$  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 pro prevenci mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVAF a k prevenci rekurentní DVT a PE má apixaban užívat s opatrností.

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

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

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 farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce.

V klinických hodnoceních fáze I nebylo při současném podávání s klopidoogrelem (75 mg 1x denně) nebo s kombinací klopidoogrelu 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 současně

lčbě se SSRI/SNRI, NSA, 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.).

#### 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>50</sub> > 45 μM) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 (IC<sub>50</sub> > 20 μM) v koncentracích, které byly významně vyšší než maximální plazmatické koncentrace zaznamenané u pacientů. Apixaban neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 v koncentracích do 20 μM. 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<sub>max</sub> digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P-gp.

##### *Naproxen*

Současné podání jednorázové dávky apixabanu (10 mg) a naproxenu (500 mg), běžně používaného NSA, nemělo žádný vliv na AUC nebo C<sub>max</sub> naproxenu.

##### *Atenolol*

Současné podání jednorázové 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).

## **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**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost apixabanu byla studována ve čtyřech klinických studiích fáze III zahrnujících více než 15 000 pacientů: více než 11 000 pacientů ve studiích NVAF a více než 4 000 pacientů ve studiích léčby VTE (VTet), s průměrnou celkovou expozicí 1,7 roku a 221 dnů (viz bod 5.1).

Časté nežádoucí účinky byly krvácení, kontuze, epistaxe a hematom (viz tabulka 2, uvádějící profil a frekvenci nežádoucích účinků podle indikace).

Ve studiích NVAF byla celková frekvence incidence 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 frekvence incidence závažného gastrointestinálního krvácení podle ISTH (včetně horního GI, dolního GI a krvácení z rektu) u apixabanu 0,76 %/rok. Frekvence incidence závažného nitroočního krvácení podle ISTH u apixabanu byla 0,18 %/rok.

Ve studiích VTet byla celková frekvence incidence 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.2 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) pro NVAF, resp. VTet.

## **Tabulka 2: Nežádoucí účinky v tabulce**

<b>Třídy orgánových systémů</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 rekurentní DVT a PE (VTET)</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
Anemie	Časté	Časté
Trombocytopenie	Méně časté	Časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>		
Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe	Méně časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Méně časté*
Angioedém	Není známo	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Mozkové krvácení†	Méně časté	Vzácné
<i>Poruchy oka</i>		
Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení)	Časté	Méně časté
<i>Cévní poruchy</i>		
Krvácení, hematom	Časté	Časté
Hypotenze (včetně procedurální hypotenze)	Časté	Méně časté
Intraabdominální krvácení	Méně časté	Není známo
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Epistaxe	Časté	Časté
Haemoptýza	Méně časté	Méně časté
Krvácení do dýchacího traktu	Vzácné	Vzácné
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Nauzea	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté
Krvácení z hemoroidů	Méně časté	Méně časté
Krvácení z úst	Méně časté	Časté
Hematochezie	Méně časté	Méně časté
Rektální krvácení, krvácení z dásní	Časté	Časté
Retroperitoneální krvácení	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		
Abnormální funkční jaterní test, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bilirubin v krvi	Méně časté	Méně časté
Zvýšená gamaglutamyltransferáza	Časté	Časté
Zvýšená alaninaminotransferáza	Méně časté	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		
Kožní vyrážka	Méně časté	Časté
Alopecie	Méně časté	Méně časté
Erythema multiforme	Velmi vzácné	Není známo

Kožní vaskulitida	Není známo	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		
Svalové krvácení	Vzácné	Méně časté
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		
Hematurie	Časté	Časté
Antikoagulancii indukovaná nefropatie	Není známo	Není známo
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		
Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení	Méně časté	Časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Krvácení v místě aplikace	Méně časté	Méně časté
<b>Třídy orgánových systémů</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 rekurentní DVT a PE (VTEt)</b>
<i>Vyšetření</i>		
Pozitivní okultní krvácení	Méně časté	Méně časté
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>		
Kontuze	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
Traumatické krvácení	Méně časté	Méně časté

\*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).

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

#### 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. chirurgická zástava krvácení, transfuze mražené plazmy nebo podání látky ke zvrácení inhibice aktivity faktoru Xa.

V kontrolovaných klinických studiích neměl apixaban podávaný perorálně zdravým 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 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 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 6 hodinách. Podávání aktivního uhlí tedy může být užitečné při řešení předávkování apixabanem nebo při náhodném požití.

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (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 během 4 hodin od začátku infuze bylo dosaženo výchozích hodnot. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC k zástavě 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.

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

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

## **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 nepřímě 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 aktivity FXa). V důsledku inhibice aktivity FXa prodlužuje apixaban testy srážlivosti, jako je například protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Při očekávané léčebné dávce byly zaznamenány malé změny těchto testů srážení, 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 působení, které je zřejmé 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 jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom Heparin. Inhibice aktivity faktoru Xa působení je přímo lineárně závislá na plazmatické koncentraci apixabanu a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholné plazmatické koncentrace apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a inhibicí aktivity faktoru Xa aktivitou je přibližně lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu.

Tabulka 3 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a inhibici aktivity faktoru Xa. 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 rekurentní DVT a PE výsledky vykazují méně než 2,2násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami.

**Tabulka 3: Předpokládaná expozice apixabanu v ustáleném stavu a inhibice aktivity faktoru Xa**

	Apix. C <sub>max</sub> (ng/ml)	Apix. C <sub>min</sub> (ng/ml)	Inhibice aktivity faktoru Xa apix. max (IU/ml)	Inhibice aktivity faktoru Xa apix. min (IU/ml)
	Medián [5. 95. percentil]			
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace: NVAF				
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]
Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTET)				
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 2 ze 3 kritérií snížení dávky ve studii ARISTOTLE.

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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 pacientů randomizováno 11 927 do skupiny léčené apixabanem. Program měl za cíl prokázat účinnost a bezpečnost 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  $\geq 75$  let
- hypertenze
- diabetes mellitus
- symptomatické srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II)

Studie ARISTOTLE

Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18 201 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 CHADS<sub>2</sub> skóre činilo 2,1, 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 4).

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N=9120 n (%/rok)</b>	<b>Warfarin N=9081 n (%/rok)</b>	<b>Poměr rizik (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace	212 (1,27)	265 (1,6)	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) (INR 2-3) 66 %.

Apixaban prokázal snížení počtu cévních mozkových příhod a systémových embolií ve srovnání s warfarinem napříč různými úrovněmi TTR; v centru 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, aby byla ve studii pod kontrolou chyba 1. typu. Statisticky významná superiorita byla také dosažena u klíčových sekundárních cílových parametrů: jak závažného krvácení, tak úmrtí ze všech příčin (viz tabulka 5). Se zlepšeným monitorováním INR se



pozorované výhody apixabanu ve srovnání s warfarinem v souvislosti s úmrtím ze všech příčin zmenšily.

**Tabulka 5: Sekundární cílové parametry u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N = 9088 n (%/rok)</b>	<b>Warfarin N = 9052 n (%/rok)</b>	<b>Poměr rizik (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Výsledky krvácení</b>				
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	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0, 0001
<b>Další ukazatele</b>				
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 u předem specifikovaných podskupin, včetně skóre CHADS<sub>2</sub>, 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.

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

Výsledky týkající se závažného krvácení u předem specifikovaných podskupin, včetně skóre CHADS<sub>2</sub>, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, stavu funkce ledvin, předchozí cévní mozkové příhody nebo TIA a diabetu byly konzistentní s primárními výsledky týkajícími se účinnosti pro celkovou populaci zkoumanou ve studii.

#### Studie AVERROES

Ve studii AVERROES bylo celkem 5598 pacientů, které zkoušející považovali za nevhodné pro VKA, randomizováno k léčbě apixabanem v dávce 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [6,4 %], viz bod 4.2) nebo ASA. ASA byla podle uvážení zkoušejícího podávána jednou denně v dávce 81 mg (64 %), 162 (26,9 %), 243 (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 CHADS<sub>2</sub> bylo 2,0 a 13,6 % pacientů mělo předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Častými důvody nevhodnosti pro VKA terapii ve studii AVERROES byla nemožnost/nepravděpodobnost dosažení INR v požadovaných intervalech (42,6 %), pacient odmítl léčbu VKA (37,4 %), skóre CHADS<sub>2</sub> = 1 nedoporučení léčby VKA lékařem (21,3 %), nebylo možno se spolehnout, 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 brzy ukončena na doporučení nezávislé komise pro monitorování dat vzhledem k jasným důkazům o poklesu výskytu cévních mozkových příhod a systémových embolií s přijatelným bezpečnostním profilem.

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

V klinickém hodnocení 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 6).

**Tabulka 6: Hlavní výsledky hodnocení účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2807 n (%/rok)</b>	<b>ASA N = 2791 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, aby byla všude ve studii pod kontrolou chyba 1. typu † Sekundární cílový parametr

Ve frekvenci incidence závažného krvácení nebyl mezi apixabanem a ASA žádný statisticky významný rozdíl (viz tabulka 7).

**Tabulka 7: Krvácivé příhody u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2798 n (%/rok)</b>	<b>ASA N = 2780 n (%/rok)</b>	<b>Poměr rizik (95 % CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
--	--	---------------------------------------	----------------------------------	------------------

Závažné*	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)		
Závažné + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Všechna	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 4614 pacientů s NVAf, kteří měli ACS (43 %) a/nebo podstoupili PCI (56 %). Všichni pacienti dostávali základní terapii inhibitory P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) předepsaným podle místní standardní péče.

Pacienti byli do 14 dnů od ACS a/nebo PCI randomizováni buď do skupiny s apixabanem 5 mg 2krát denně (2,5 mg 2krát 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 (81 mg 1krát denně), nebo s placebem. Průměrný věk byl 69,9 let, 94 % randomizovaných pacientů mělo skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 závažného krvácení nebo CRNM krvácení podle ISTH. Ve srovnání apixabanu s VKA se primární bezpečnostní cílový parametr 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; hodnota p [oboustranný test] < 0,0001 pro non-inferioritu 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 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; hodnota p [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 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 úmrtí nebo ischemické příhody (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, trombóza 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

Otevřené multicentrické studie EMANATE se účastnilo 1500 pacientů s NVAF, kteří byli plánováni ke kardioverzi. Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří buď nebyli dosud léčeni perorálními antikoagulancii, 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 dávkovacím režimu 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 rekurentní DVT a PE (VTEt)

Cílem klinického programu (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) bylo demonstrovat účinnost a bezpečnost apixabanu v léčbě DVT a/nebo PE (AMPLIFY), a rozšířit léčbu na prevenci rekurentní DVT a/nebo PE po 6 až 12 měsících antikoagulační léčby DVT a/nebo PE (AMPLIFY-EXT). Obě studie představovala randomizovaná, paralelní, dvojité zaslepená, mezinárodní hodnocení u pacientů se symptomatickou proximální DVT nebo symptomatickou PE. Všechny klíčové cíle bezpečnosti a účinnosti byly posuzovány nezávislou komisí bez odslepení.

#### Studie AMPLIFY

Ve studii AMPLIFY bylo celkem 5395 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 6 měsíců, nebo enoxaparinem v dávce 1 mg/kg 2x denně subkutánně po dobu nejméně 5 dnů (dokud nebude INR  $\geq$  2) a warfarinem (cílové rozmezí 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 rekurentní symptomatické VTE nebo úmrtí s VTE souvisejících 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, že apixaban nebyl horší než enoxaparin/warfarin v kombinovaném primárním cílovém parametru posuzované rekurentní symptomatické VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) nebo úmrtí spojeném s VTE (viz tabulka 8).

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2609 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/Warfarin N=2635 n (%)</b>	<b>Relativní riziko (95% CI)</b>
VTE nebo úmrtí spojené 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 spojené s VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE nebo úmrtí ze všech příčin	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, úmrtí spojené s VTE, nebo závažné krvácení	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\* Není horší než enoxaparin/warfarin (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 bezpečnostním cílovým parametrem bylo závažné krvácení. Ve studii měl apixaban v primárním cílovém parametru bezpečnosti statistickou superioritu nad enoxaparinem/warfarinem [relativní riziko 0,31, 95% interval spolehlivosti (0,17; 0,55), P-hodnota < 0,0001] (viz tabulka 9).

**Tabulka 9: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY**

	<b>Apixaban N=2676 n (%)</b>	<b>Enoxaparin/ Warfarin N=2689 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 apixabanu obecně nižší ve srovnání se skupinou enoxaparinu/warfarinu. Posuzované ISTH závažné 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 2482 pacientů randomizováno k léčbě apixabanem v dávce 2,5 mg dvakrát denně perorálně, apixabanem v dávce 5 mg dvakrát 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, rekurentní VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka 10).

**Tabulka 10: 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 (%)				
Rekurentní 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)		
Rekurentní VTE nebo úmrtí spojené s VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Rekurentní VTE nebo úmrtí spojené 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 spojené s VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

<sup>‡</sup> p-hodnota < 0,0001

\* U 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)

<sup>†</sup> 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 se frekvence incidence závažného krvácení u obou dávek apixabanu statisticky nelišila od placeba. Mezi frekvencí incidence závažného a CRNM, nezávažného, a všech krvácení nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou apixabanem 2,5 mg dvakrát denně a skupinou léčenou placebem (viz tabulka 11).

**Tabulka 11: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY-EXT**

	<b>Apixaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Placebo</b>	<b>Relativní riziko (95% CI)</b>	
	<b>2,5 mg (N=840)</b>	<b>5,0 mg (N=811)</b>	<b>(N=826)</b>	<b>Apix 2,5 mg vs. placebo</b>	<b>Apix 5,0 mg vs. placebo</b>
		<b>n (%)</b>			
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 podle ISTH se vyskytlo u jednoho (0,1 %) pacienta léčeného apixabanem dávkou 5 mg dvakrát denně, žádných pacientů při dávce 2,5 mg dvakrát denně a jednoho (0,1 %) pacienta léčeného placebem.

#### Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nejsou schváleny žádné indikace (viz bod 4.2).

#### 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 tromboprotekci 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 dvakrát denně (viz tabulka 12). Apixaban byl podáván ve formě 2,5mg tablety, 0,5mg tablety nebo perorálního roztoku v koncentraci 0,4 mg/ml. Medián trvání expozice v rameni s apixabanem byl 25 dnů.

**Tabulka 12: Dávkování apixabanu ve studii PREVAPIX-ALL**

<b>Rozmezí tělesné hmotnosti</b>	<b>Dávkovací schéma</b>
6 až $< 10,5$ kg	0,5 mg dvakrát denně
10,5 až $< 18$ kg	1 mg dvakrát denně
18 až $< 25$ kg	1,5 mg dvakrát denně
25 až $< 35$ kg	2 mg dvakrát denně
$\geq 35$ kg	2,5 mg dvakrát 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 příhodou CRNM krvácení přispívající k rozdílnému výsledku léčby byla lehká až středně závažná epistaxe. Méně závažné 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 tromboprofylaxi 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 dvakrát denně (viz tabulka 13). Apixaban byl podáván ve formě tablety 5 mg, tablety 0,5 mg nebo perorálního roztoku v koncentraci 0,4 mg/ml. Průměrné trvání expozice v rameni s apixabanem bylo 331 dnů.

**Tabulka 13: Dávkování apixabanu ve studii SAXOPHONE**

Rozmezí tělesné hmotnosti	Dávkovací schéma
6 až < 9 kg	1 mg dvakrát denně
9 až < 12 kg	1,5 mg dvakrát denně
12 až < 18 kg	2 mg dvakrát denně
18 až < 25 kg	3 mg dvakrát denně
25 až < 35 kg	4 mg dvakrát denně
≥ 35 kg	5 mg dvakrát 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 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 s apixabanem 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 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  $\geq 25$  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  $\sim 20$  % CV a respektive  $\sim 30$  % CV.

Expozice po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách rozmíchaných v 30 ml vody byla srovnatelná s expozicí po perorálním podání 2 celých 5mg tablet. Po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách s 30 g jablečného pyré byla  $C_{\max}$  o 21 % nižší a AUC o 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.

## Distribuce

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

## Biotransformace a eliminace

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

Apixaban má celkovou clearance 3,3 l/h a poločas přibližně 12 hodin.

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 breast cancer resistance protein BCRP (breast cancer resistance protein).

## 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 inhibicí aktivity faktoru Xa.

Pokud byla u pacientů v terminálním 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.

#### Porucha funkce jater

V klinickém hodnocení porovnávajícím 8 subjektů s lehkou poruchou funkce jater, třída A dle Childa a Puga skóre 5 (n = 6) a skóre 6 (n = 2), a 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater, třída B dle Childa a Puga B skóre 7 (n = 6) a skóre 8 (n = 2) se 16 zdravými kontrolními subjekty bylo zjištěno, že a farmakodynamika farmakokinetika jednorázové dávky apixabanu 5 mg 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.

#### Pohlaví

Expozice apixabanu byla u žen o přibližně 18 % vyšší než u mužů.

#### Etnický původ a rasa

Výsledky studií fáze I neprokázaly znatelný rozdíl farmakokinetiky apixabanu u bělochů, Asijců, černochů/Afroameričanů. Zjištění populační farmakokinetické analýzy u pacientů, kteří užívali apixaban, obecně odpovídala výsledkům fáze I.

#### 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 %.

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika FD cílovými parametry (inhibice aktivity faktoru Xa, INR, PT, aPTT) byl 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 subjektů.

### **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  
mikrokrytalická celulóza (E 460)  
sodná sůl kroskarmelózy  
natrium-lauryl-sulfát  
magnesium-stearát (E 470b)

#### Potahová vrstva tablety:

hypromelóza (E 464)  
monohydrát laktózy  
oxid titaničitý (E 171)  
triacetin  
červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al-PVC/PVdC blistry.

Velikost balení: 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 168 nebo 200 potahovaných tablet.

HDPE lahvičky uzavřené polypropylenovým uzávěrem s buničitou vložkou. Velikost balení: 20, 60 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### Drcení tablet

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, lze tablety apixabanu rozdrtit a suspendovat ve vodě nebo 5% roztoku glukózy (50 mg/ml nebo jablečném džusu nebo smíchat s jablečným pyré a okamžitě podat perorálně (viz bod 5.2). Alternativně mohou být tablety apixabanu rozdrceny a suspendovány v 60 ml vody nebo 5% roztoku glukózy (50 mg/ml) a okamžitě podány silikonovou, polyuretanovou nebo polyvinylchloridovou (PVC) nazogastrickou sondou (8 French nebo větší) (viz bod 5.2). Po podání směsi je důležité propláchnout nazogastrickou sondu 20 ml vody. Rozdrcené tablety apixabanu jsou stabilní ve vodě, 5% roztoku glukózy (50 mg/ml), jablečném džusu a jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

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

Reddy Holding GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Německo

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

Apixaban Reddy 5 mg potahované tablety: 16/110/23-C

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

Datum první registrace: 4. 2.2025

Datum posledního prodloužení registrace:

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

**13. 6. 2025**