

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apixaban STADA 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 5mg potahovaná tableta obsahuje 1,60 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Růžové, oválné, potahované tablety s dělicí rýhou na jedné straně a s průměrnou tloušťkou 4,4 mm ± 0,4 mm, s délkou 11 mm a šířkou 6 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie 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 ≥ 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 embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf)
Doporučená dávka apixabanu je 5 mg perorálně dvakrát denně.

Snížení dávky

Doporučená dávka apixabanu je 2,5 mg perorálně 2x denně u pacientů s NVAf a za přítomnosti nejméně dvou z následujících skutečností: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 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 dvakrát

denně po dobu prvních 7 dní; poté se užívá 5 mg perorálně dvakrát denně. Podle dostupných doporučených lékařských postupů má krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávná operace, úraz, znehybnění).

Doporučená dávka apixabanu pro prevenci rekurentní DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálně dvakrát denně. Je-li prevence rekurentní DVT a PE indikována, má se dávka 2,5 mg dvakrát denně nasadit po dokončení 6měsíční léčby apixabanem 5 mg dvakrát 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 dvakrát denně po dobu prvních 7 dní	20 mg
	poté 5 mg dvakrát denně	10 mg
Prevence rekurentní DVT a/nebo PE po dokončení 6 měsíců léčby DVT nebo PE	2,5 mg dvakrát 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, má pacient přípravek Apixaban STADA užít ihned, jakmile si vzpomene, a potom pokračovat v užívání dvakrát denně jako předtím.

Převedení léčby

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek Apixaban STADA (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 STADA

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

Převedení z přípravku Apixaban STADA na léčbu VKA

Při převádění pacienta z přípravku Apixaban STADA na léčbu VKA je třeba pokračovat v podávání přípravku Apixaban STADA nejméně po dobu 2 dnů od zahájení léčby VKA. Po 2 dnech společného podávání přípravku Apixaban STADA a léčby VKA je třeba zjistit INR před další plánovanou dávkou přípravku Apixaban STADA. Ve společném podávání přípravku Apixaban STADA a léčby VKA je třeba pokračovat, dokud nebude INR ≥ 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 snížené dávkování (viz *Snížené dávkování* 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 embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a hodnotou kreatininu v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l) spojenou s věkem

≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 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 embolie u pacientů s NVAF, mají pacienti dostávat nižší dávku apixabanu, 2,5 mg dvakrát 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 zjevným 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 (Child-Pugh A nebo B). U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy alaninaminotransferázou (ALT) / aspartátaminotransferázou (AST) $> 2 \times$ ULN nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5 \times$ ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace užívat přípravek Apixaban STADA s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Apixaban STADA 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 dvakrát 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 5 mg dvakrát denně. Pokud pacient splňuje kritéria pro snížení dávky, dávkovací režim se změní na 5mg jednorázovou nasycovací dávku následovanou 2,5 mg

dvakrát 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 potaz zavedené doporučené postupy pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

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

Existují omezené zkušenosti s léčbou apixabanem v doporučené dávce u pacientů s NVAF, pokud se používá v kombinaci s antiagregačními látkami u pacientů s ACS a / nebo podstupujících PCI po dosažení hemostázy (viz body 4.4, 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost apixabanu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

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

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Apixaban STADA rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5% roztoku glukózy ve vodě (G5W) či v jablečném džusu, nebo je lze smíchat s jablečným pyré a ihned podat perorálně (viz bod 5.2). Případně lze tablety přípravku Apixaban STADA rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo G5W a ihned podat nazogastickou sondou (viz bod 5.2).

Rozdrcené tablety přípravku Apixaban STADA jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečném džusu a jablečném pyré až po dobu 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 klinicky relevantním rizikem 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), když je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení otevřeného centrálního žilního nebo tepenného katétru nebo když je podáván UFH 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 v podmínkách vyššího rizika 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 naléhavé operaci, může být užitečný kalibrovaný kvantitativní test anti-Faktor Xa aktivity (viz bod 5.1).

Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti 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 noradrenalinu (SNRI) nebo nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové (ASA), je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Po operaci se souběžné podávání jiných inhibitorů agregace destiček spolu s apixabanem nedoporučuje (viz bod 4.5).

U pacientů s fibrilací síní a stavy vyžadujícími monoterapii nebo duální antiagregační terapii se mají pečlivě vyhodnotit možné výhody proti potenciálním rizikům dříve, než se tato léčba zkombinuje s apixabanem.

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 antikoagulanciem (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 srdečními a nesrdečními komorbiditami a kteří dostávali 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).

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 atriální fibrilací nebo bez ní nebyla bezpečnost a účinnost apixabanu studována. Použití apixabanu se proto za těchto okolností 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.

Operace a invazivní výkony

Apixaban má být vysazen nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, u nichž nelze vyloučit pravděpodobnost klinicky významného krvácení, nebo u kterých by riziko krvácení bylo nepřijatelné.

Apixaban má být vysazen nejméně 24 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony s nízkým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, 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 výkon, je třeba dbát řádné opatrnosti a vzít v úvahu zvýšené riziko krvácení. Toto riziko krvácení se má vážít oproti naléhavosti zásahu.

V podávání apixabanu se má pokračovat co nejdříve po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku, 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 nutná léčba apixabanem přerušovat (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Dočasné přerušení

Přerušení podávání antikoagulancií, včetně apixabanu, kvůli aktivnímu krvácení, elektivní operaci 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.

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 nefracionovanému heparinu, protože v těchto klinických situacích nebyla bezpečnost a účinnost apixabanu stanovena.

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. V 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).

Pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie 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 ≥ 80 let nebo tělesnou váhou ≤ 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 kombinaci apixabanu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) u starších pacientů je třeba používat s opatrností z důvodu možného vyššího rizika krvácení.

Tělesná hmotnost

Nižší 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 klinicky zjevným rizikem krvácení (viz bod 4.3).

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

Přípravek se má používat opatrně u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B) (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy ALT/AST > 2x ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ 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 a 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 případě přítomnosti přídatných 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 mozkové příhody a systémové embolie 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 mít nižší 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).

Pomocné látky

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 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 jednou 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 systémově užívají 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. diltiazem, naproxen, klarithromycin, flukonazol, amiodaron, verapamil, chinidin) zvyšují plazmatické koncentrace apixabanu minimálně. 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 C_{max} . Naproxen (500 mg v jediné dávce), který je inhibitorem P-gp, ale ne CYP3A4, vedl k 1,5násobnému a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC a C_{max} apixabanu, respektive. Klarithromycin (500 mg, 2x denně), který je inhibitorem P-gp a silným inhibitorem CYP3A4, vedl k 1,6násobnému zvýšení AUC a 1,3násobnému zvýšení průměrné a 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 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 by se pro prevenci mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAf a pro prevenci rekurentní DVT a PE měl apixaban užívat s opatrností.

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

Antikoagulancia, inhibitory agregace destiček, 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 jedné dávce) s apixabanem (5 mg v jedné dávce) byl pozorován doplňkový účinek na účinnost proti 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 apixabanu 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 jednou denně) prokázáno významné prodloužení doby krvácení nebo další inhibice agregace destiček 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 a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC, C_{max} apixabanu, respektive. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci destiček 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 léčbě se SSRI/SNRI nebo NSAID, ASA a/nebo P2Y₁₂ inhibitorů, protože tyto léčivé přípravky typicky zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.4.).

Se souběžným podáváním jiných inhibitorů agregace destiček (jako jsou antagonisté receptorů GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextran nebo sulfinpyrazon) 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 $C_{\max}$ 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 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 jednou denně) a digoxinu (0,25 mg jednou denně), substrátu P-gp, neovlivnilo AUC nebo $C_{\max}$ digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P-gp.

Naproxen

Současné podání jedné 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).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití apixabanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie u zvířat 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 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 u zvířat, 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 4 klinických studiích fáze III zahrnujících přes 15 000 pacientů: přes 11 000 pacientů ve studiích NVAF a přes 4 000 pacientů ve studiích léčby VTE (VTet), s průměrnou celkovou expozicí 1,7 roku resp. 221 dní (viz bod 5.1).

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

Ve studiích NVAF byla celková četnost 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. Četnost výskytu závažného nitroočního krvácení podle ISTH u apixabanu byla 0,18 %/rok.

Ve studiích VTet byla celková četnost 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).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V Tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené pod záhlavím jednotlivých tříd orgánových systémů a četností 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

Třídy orgánových systémů	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)	Léčba DVT a PE, a prevence rekurentní DVT a PE (VTet)
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
Anémie	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
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Epistaxe	Časté	Časté
Hemoptýza	Méně časté	Méně časté
Krvácení do dýchacího traktu	Vzácné	Vzácné
Gastrointestinální poruchy		
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
Poruchy jater a žlučových cest		
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
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Kožní vyrážka	Méně časté	Časté
Alopecie	Méně časté	Méně časté
Erythema multiforme	Velmi vzácné	Není známo
Kožní vaskulitida	Není známo	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Svalové krvácení	Vzácné	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Hematurie	Časté	Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu		
Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení	Méně časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Krvácení v místě aplikace	Méně časté	Méně časté
Vyšetření		
Pozitivní okultní krvácení	Méně časté	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Kontuze	Časté	Časté
Krvácení po zákroku (včetně hematomu po zákroku, 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 putamen 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 anémii. Znamky, 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

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 nebo transfuze mražené plazmy nebo podání látky ke zvrácení aktivity inhibitorů 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 střední AUC apixabanu o 50 %, resp. 27 %, a nemělo žádný dopad na C_{max} . Střední 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. Tudíž podávání aktivního uhlí 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). 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 stadiu 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: 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 destiček, ale nepřímo inhibuje agregaci destiček indukovanou trombinem. Inhibicí 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 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 anti-FXa působení, které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních anti-FXa soupravách, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických hodnocení jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom® Heparin. Anti-FXa působení je přímo lineárně závislé na plazmatické koncentraci apixabanu a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholné plazmatické koncentrace apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-FXa aktivitou je přibližně lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu.

Tabulka 3 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a aktivitu proti faktoru Xa. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří užívali apixaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, 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 anti-Xa aktivita

	Apix. C _{max} (ng/ml)	Apix. C _{min} (ng/ml)	Apix. anti-Faktor Xa aktivita max (IU/ml)	Apix. anti-Faktor Xa aktivita min (IU/ml)
Medián [5., 95. percentil]				
<i>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie: 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 rekurentní DVT a PE (VTET)</i>				
2,5 mg 2 x denně	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2 x denně	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2 x 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 běžné sledování expozice, může být kalibrovaný kvantitativní test anti-Faktor Xa aktivity užitečný ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost expozice apixabanu pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či mimořádné operaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie 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 apixabanu. Program měl za cíl prokázat účinnost a bezpečnost apixabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie 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 $\geq$ II)

Studie ARISTOTLE

Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18 201 pacientů randomizováno do dvojité slepé léčby apixabanem 5 mg dvakrát denně (nebo 2,5 mg dvakrát denně u vybraných pacientů [4,7 %], viz bod 4.2) nebo warfarinem (cílový rozsah INR 2,0-3,0), střední doba expozice pacientů studované léčivé látky byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrné CHADS2 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 embolie (viz Tabulka 4).

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

	Apixaban n = 9120 n (%/rok)	Warfarin n = 9081 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p-hodnota
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie	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 embolie	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem bylo střední procento 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 centra TTR; uvnitř nejvyššího kvartilu TTR podle centra byla míra rizika 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

	Apixaban n = 9088 n (%/rok)	Warfarin n = 9052 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p-hodnota
Výsledky 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	2356 (18,1)	3060 (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

Celkový výskyt ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům ve studii ARISTOTLE byl 1,8 % pro apixaban a 2,6 % pro warfarin.

Výsledky účinnosti pro předem specifikované podskupiny, včetně skóre CHADS2, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, funkčního stavu 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 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, funkčního stavu 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 5598 pacientů, které zkoušející považovali za nevhodné pro VKA, randomizováno k léčbě apixabanem 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [6,4 %], viz bod 4.2) nebo ASA. ASA byla podávána jednou denně v dávce 81 mg (64 %), 162 (26,9 %), 243 (2,1 %) nebo 324 mg (6,6 %) podle uvážení zkoušejícího. Pacienti byli vystaveni studované léčivé látce po střední dobu 14 měsíců. Střední věk byl 69,9 let, střední skóre CHADS2 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 získání INR v požadovaných intervalech (42,6 %), pacient odmítl léčbu VKA (37,4 %), skóre CHADS2 = 1 a lékař nedoporučil VKA (21,3 %), nebylo možno se spolehnout, že pacient bude dodržovat instrukce pro léčivé přípravky obsahující VKA (15,0 %), 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.

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

Ve studii dosáhl apixaban statisticky významnou superioritu v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické, ischemické nebo nespecifikované) nebo systémové embolie (viz Tabulka 6) ve srovnání s ASA.

Tabulka 6: Klíčové výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES

	Apixaban n = 2807 n (%/rok)	ASA n = 2791 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p-hodnota
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie*	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 embolie	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie, MI 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.

V četnosti výskytu 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

	Apixaban n = 2798 n (%/rok)	ASA n = 2780 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p-hodnota
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 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 inhibítorem 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 dvakrát 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 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 TTR a 12 % nad hranicí TTR.

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 podle ISTH 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 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 dávkovacím režimu 5 mg dvakrát denně (nebo 2,5 mg dvakrát 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 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 slepá, 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 5 395 pacientů randomizováno k léčbě apixabanem 10 mg dvakrát denně perorálně po dobu 7 dní, a poté apixabanem 5 mg dvakrát denně perorálně po 6 měsíců, nebo enoxaparinem 1 mg/kg dvakrát denně subkutánně po dobu nejméně 5 dní (dokud nebude INR $\geq$ 2) a warfarinem (cílový rozsah INR 2,0-3,0) perorálně po 6 měsíců.

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

U pacientů randomizovaných k warfarinu činil střední 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 TTR centra; 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 cíli posuzované rekurentní symptomatické VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) nebo smrti spojené s VTE (viz Tabulka 8).

Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY

	Apixaban n=2609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin n=2635 n (%)	Relativní riziko (95% CI)
VTE nebo smrt spojená 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)	
Smrt spojená s VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE nebo smrt ze všech příčin	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE nebo smrt z KV příčin	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, smrt spojená 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

	Apixaban n=2676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarin n=2689 n (%)	Relativní riziko (95% CI)
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)
Malé	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 2,5 mg dvakrát denně perorálně, apixabanem 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.

Střední 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 placebo v primárním cíli symptomatické, rekurentní VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) a smrti 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 smrt ze všech příčin	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)¥	0,19 (0,11; 0,33)¥
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Smrt ze všech příčin	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentní VTE nebo smrt spojená 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 smrt spojená s KV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Nefatální DVT†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatální PE†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Smrt spojená 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

* 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)

† 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 četnost výskytu závažného krvácení u obou dávek apixabanu statisticky nelišila od placeba. Mezi četností výskytu závažného a CRNM, malého, 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

	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)
Malé	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)

Posuzované ISTH závažné gastrointestinální krvácení 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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím apixaban u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s venózní a arteriální embolií a trombózou (informace o použití u dětí 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 ≥ 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 % CV a respektive ~ 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} 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 G5W 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 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 renální funkce neměla žádný vliv na maximální koncentraci apixabanu. Bylo zaznamenáno zvýšení expozice apixabanu odpovídající poklesu renální funkce, 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-FXa aktivitou.

Pokud byla u pacientů v konečném stadiu 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, Child-Pugh A skóre 5 (n = 6) a skóre 6 (n = 2), a 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater, Child-Pugh B skóre 7 (n = 6) a skóre 8 (n = 2) se 16 zdravými kontrolními subjekty bylo zjištěno, že farmakokinetika jedné dávky a farmakodynamika apixabanu 5 mg nebyly u subjektů s jaterní nedostatečností změněny. Změny aktivity proti 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 ze studií fáze I neprokázaly znatelný rozdíl farmakokinetiky apixabanu u bělochů, Asiatů, černochů/Afroameričanů. Zjištění populační farmakokinetické analýzy u pacientů, kteří užívali apixaban, obecně odpovídaly 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 %.

Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

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

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, 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 lidmi, při vyvozování důsledků pro člověka má být tento výsledek interpretován s opatrností.

V mléce potkanů byl zjištěn vysoký poměr 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:

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy

Sodná sůl dokusátu

Roubovaný kopolymer poly(vinyl-kaprolaktamu), poly(vinyl-acetátu) a makrogolu

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety (opadry II růžová):

Hypromelóza 2910/15

Monohydrát laktózy

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý 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

Al-PVC/PE/PVdC blistry obsahující 14, 20, 28, 30, 56, 60, 100, 168 a 200 potahovaných tablet.

Al-PVC/PE/PVdC perforované jednodávkové blistry obsahující 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 168 x 1, 200 x 1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2 – 18

61118 Bad Vilbel

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/410/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 3. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 5. 2022