

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Modylan 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg apixabanu.

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem

Jedna 5mg potahovaná tableta obsahuje 125 mg laktosy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Růžové, oválné, potahované tablety o šířce 5,2 mm a délce 10,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (non-valvular atrial fibrillation, 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 (deep vein thrombosis, DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých (hemodynamicky nestabilní pacienti 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 dvakrát 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 k léčbě akutní DVT a léčbě PE je 10 mg užívaných perorálně dvakrát denně po dobu prvních 7 dnů; 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, imobilizace).

Doporučená dávka apixabanu k 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 šestiměsíční 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	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, pacient má přípravek Modylan užít ihned, jak si vzpomene, a potom pokračovat v užívání dvakrát denně jako předtím.

Převedení léčby

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek Modylan (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 Modylan

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

Převedení z přípravku Modylan na léčbu VKA

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

Přípravek Modylan 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 (třída A nebo B dle Childa a Pugh). 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) > 2x ULN nebo celkovým bilirubinem $\geq$ 1,5x ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Modylan užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Modylan 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 za účelem vyloučení trombu v levé síni zvážit použití zobrazovací metody (např. transezofageální echokardiografie (TEE) nebo počítačové tomografie (CT)) v souladu se zavedenými lékařskými postupy.

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 dvakrát 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 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)

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost apixabanu u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny.

V současnosti dostupné údaje o prevenci tromboembolických příhod jsou popsány v bodě 5.1, nelze však poskytnout žádné doporučení týkající se dávky.

Způsob podání

Perorální podání.

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

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Modylan rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo v 5% roztoku glukosy ve vodě (G5W) či v jablečné šťávě, nebo je lze smíchat s jablečným pyré a ihned podat perorálně (viz bod 5.2).

Případně lze tablety přípravku Modylan rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo G5W a ihned podat nazogastrickou sondou (viz bod 5.2).

Rozdrcené tablety přípravku Modylan jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečné šťávě 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 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. nefrakcionovaným 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 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 kalibrováný 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 norepinefrinu (SNRI) nebo nesteroidními protizánětlivými přípravky (NSA), včetně kyseliny acetylsalicylové, je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

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

U pacientů s fibrilací síní a stavy vyžadujícími monoterapii nebo duální antiagregační terapii se dříve, než se tato léčba zkombinuje s přípravkem Modylan, mají pečlivě vyhodnotit možné výhody 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 a plánované léčebné období s inhibitory 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 postakutním koronárním syndromem bez fibrilace síní, kteří se vyznačovali mnohonásobnými kardiálními a nekardiálními komorbiditami a kteří dostávali ASA nebo kombinaci ASA a klopidoogrelu, bylo u apixabanu hlášeno významné zvýšení rizika závažného krvácení podle ISTH (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 (direct acting oral anticoagulant, 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) může 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 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 elektivní operací 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 zvážit oproti naléhavosti zásahu.

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

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

Dočasné přerušení

Přerušení podávání antikoagulancií, včetně apixabanu, kvůli aktivnímu krvácení, 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. K léčbě DVT, léčbě PE a k 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 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 hmotností ≤ 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 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 (třída A nebo B dle Childa a Pugh), (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy ALT/AST $> 2 \times$ ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem $\geq 1,5 \times$ 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 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 cévní 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).

Informace o pomocných látkách

Přípravek Modylan obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy 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 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. amiodaron, klarithromycin, diltiazem, flukonazol, naproxen, chinidin, verapamil) 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 jednou 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 zvýšení průměrné AUC a 1,6násobnému zvýšení průměrné C_{max} apixabanu. Klarithromycin (500 mg, dvakrát denně), který je inhibitorem P-gp a silným inhibitorem CYP3A4, vedl k 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC a 1,3násobnému zvýšení průměrné C_{max} apixabanu.

Induktory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání apixabanu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k přibližně 54% 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 přípravků není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak u pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurentní DVT a PE se má apixaban užívat s opatrností. Apixaban se nedoporučuje k léčbě 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 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 jedné dávce) s apixabanem (5 mg v jedné dávce) byl pozorován doplňkový účinek na účinnost proti faktoru Xa.

Při současném podávání apixabanu s ASA v dávce 325 mg jednou denně nebyly zjištěny farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce.

V klinických hodnoceních fáze I nebylo při současném podávání s klopido-grelem (75 mg jednou denně) nebo s kombinací klopido-grelu v dávce 75 mg a ASA v dávce 162 mg jednou denně, nebo s prasugrelem (60 mg a dále 10 mg jednou 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 a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC, respektive $C_{\max}$ 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 při současném podávání antiagregancií s apixabanem objevit výraznější farmakodynamická odpověď. Apixaban je nutné užívat s opatrností při současné léčbě se SSRI/SNRI, NSA, ASA a/nebo inhibitory P2Y₁₂, protože tyto 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 sulfpyrazon) či trombolitik jsou omezené zkušenosti. Jelikož tyto látky zvyšují riziko krvácení, souběžné podávání těchto 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 10 mg apixabanu se 100 mg atenololu 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 10 mg apixabanu se 40 mg famotidinu 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 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 NSA, nemělo žádný vliv na AUC nebo $C_{\max}$ naproxenu.

Atenolol

Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a atenololu (100 mg), běžně používaného betablokátoru, 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 mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly exkreci apixabanu do mléka (viz bod 5.3). Nemůže být vyloučeno riziko pro kojené dítě.

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Modylan 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 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 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 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 frekvence výskytu závažného gastrointestinálního krvácení podle ISTH (včetně horního GI, dolního GI a krvácení z rektu) u apixabanu 0,76 %/rok. Frekvence výskytu závažného nitroočního krvácení podle ISTH u apixabanu byla 0,18 %/rok.

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

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce č.2 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené pod záhlavím 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

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
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Epistaxe	Časté	Časté
Hemoptýza	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
<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 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 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 jakákoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře:

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 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 dvakrát denně po dobu 7 dnů nebo 50 mg jednou 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 šesti hodinách. Tudiž podávání aktivního uhlí může být užitečné při řešení předávkování apixabanem nebo při jeho 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.

U závažných krvácení se má v závislosti na lokální dostupnosti zvážit konzultace s odborníkem na koagulaci.

Pokud byla jednorázová dávka 5 mg apixabanu podána perorálně, snížila hemodialýza u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění 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 nepřímo inhibuje agregaci trombocytů 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. V testu stanovení tvorby trombinu snížil apixaban endogenní trombinový potenciál, který je měřítkem tvorby trombinu v lidské plazmě.

Apixaban také vykazuje anti-faktor Xa působení, které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních anti-faktor Xa soupravách, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických studií jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom Heparin. Anti-faktor Xa 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 aktivitou anti-faktoru Xa 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 kvůli prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, výsledky vykazují 1,7násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů užívajících apixaban k léčbě 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-Faktor Xa aktivita

Tabulka 5: Předpokládaná expozice apixabanu v aktivním stavu a anti-faktoru Xa aktivita				
	Apix. C _{max} (ng/ml)	Apix. C _{min} (ng/ml)	Apix, aktivita anti-faktoru Xa, max (IU/ml)	Apix, aktivita anti-faktoru Xa, min (IU/ml)
	Medián [5., 95. percentil]			
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie: NVAF				
2,5 mg dvakrát denně*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dvakrát 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 dvakrát denně	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dvakrát denně	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dvakrát denně	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

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

Ačkoli léčba apixabanem nevyžaduje běžné sledování expozice, může být kalibrován kvantitativní test aktivity anti-faktoru Xa užitečný ve výjimečných situacích, kdy může 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 oproti 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 zaslepené léčby apixabanem v dávce 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), průměrná doba expozice pacientů studijní léčivé látce byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrné CHADS₂ skóre činilo 2,1 a 18,9 % pacientů již prodělalo cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Apixaban dosáhl v této studii statisticky významnou superioritu nad warfarinem v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické nebo ischemické) a systémové 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 v dávce 5 mg dvakrát denně (nebo 2,5 mg dvakrát denně u vybraných pacientů [6,4 %], viz bod 4.2) nebo ASA. ASA byla podávána jednou denně v dávce 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) nebo 324 mg (6,6 %) podle uvážení zkoušejícího. Pacienti byli vystaveni studijní léčivé látce po průměrnou dobu 14 měsíců. průměrný věk byl 69,9 let, průměrné skóre CHADS₂ bylo 2,0 a 13,6 % pacientů mělo předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Častými důvody nevhodnosti pro 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 %), a potíže/očekávané potíže při kontaktování pacienta v případě urgentní změny dávkování (11,7 %).

Studie AVERROES byla na doporučení nezávislé Komise pro monitorování dat brzy ukončena 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 ve srovnání s ASA (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Klíčové výsledky hodnocení 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, 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

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 2x2 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 v dávce 5 mg dvakrát denně (2,5 mg dvakrát 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 jednou 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 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 noninferioritu a p < 0,0001 pro superioritu). V případě VKA další analýzy za využití podskupin dle TTR ukázaly, že nejvyšší míra krvácení byla spojena s nejnižším kvantilem TTR. Míra krvácení byla podobná mezi apixabanem a nejvyšším kvantilem TTR.

Ve srovnání ASA s placebem se primární bezpečnostní cílový parametr 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 1 500 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 explorativní studie prokázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost léčby apixabanem a léčby heparinem a/nebo VKA v klinickém kontextu kardioverze.

Léčba DVT, léčba PE a 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, která nebyla informována o zařazení do léčby.

Studie AMPLIFY

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

Průměrný věk byl 56,9 roku 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 TTR centra; v rámci nejvyššího kvartilu TTR podle centra byla míra relativního rizika pro apixaban oproti enoxaparinu/warfarinu 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

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N=2635 n (%)	Relativní riziko (95% CI)
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 kvůli 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 2 482 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 roku a 91,7 % randomizovaných pacientů mělo ničím nevyvolané příhody VTE.

Ve studii byly obě dávky apixabanu statisticky superiorní vzhledem k placebu v primárním cílovém parametru 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 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Relativní riziko (95% CI)	
	n (%)			Apix 2,5 mg oproti placebu	Apix 5,0 mg oproti placebu
Rekurentní VTE nebo úmrtí 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)		
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 onemocněním	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)
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)

‡ 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 četnostmi výskytu závažného a CRNM, nezávažného, a všech krvácení nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou apixabanem v dávce 2,5 mg dvakrát denně a skupinou léčenou placebem (viz tabulka 11).

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

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

Závažné gastrointestinální krvácení definované ISTH se vyskytlo u jednoho (0,1 %) pacienta léčeného apixabanem 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 ≥ 1 až < 18 let s nově diagnostikovanými ALL nebo LL léčených indukční chemoterapií zahrnující asparaginázu podávanou zavedeným centrálním žilním katétrem 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 o koncentraci 0,4 mg/ml. Medián trvání expozice v rameni s apixabanem byl 25 dnů.

Tabulka 12: Dávkování apixabanu ve studii PREVAPIX-ALL

Rozmezí tělesné hmotnosti	Dávkovací schéma
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
≥35 kg	2,5 mg dvakrát denně

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

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

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

SAXOPHONE byla otevřená multicentrická komparativní studie s randomizací v poměru 2:1 u pacientů ve věku od 28 dnů do <18 let s vrozeným nebo získaným srdečním onemocněním, u kterých byla nutná antikoagulační léčba. Pacienti dostávali buď apixaban, nebo standardní tromboprotekci antagonistou vitamínu K nebo nízkomolekulárním heparinem. Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozic srovnatelných s expozicemi u dospělých, jimž byla podávána dávka 5 mg dvakrát denně (viz tabulka 13). Apixaban byl podáván ve formě 5mg tablety, 0,5mg tablety 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 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 referenčním přípravkem obsahujícím apixaban u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost apixabanu 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 při 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 člověka 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 funkce ledvin 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-faktor Xa aktivitou.

Pokud byla u pacientů v terminálním 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 není pravděpodobné, 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 Pughova skóre 5 (n=6) a skóre 6 (n=2), a 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater, třída B dle Childa a Pughova 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 poruchou funkce jater 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, Asijců, 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 expozicí přibližně o 30 % nižší a tělesná hmotnost <50 kg byla spojena s expozicí přibližně o 30 % vyšší.

Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika FD cílovými parametry (aktivita anti-faktoru Xa, 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 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 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:

monohydrát laktosy
mikrokrystalická celulóza (E 460)
povidon K30
krospovidon (typ A)
natrium-lauryl-sulfát

natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:

monohydrát laktosy

hypromelosa

oxid titaničitý (E 171)

triacetin (E 1518)

červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahující Al-PVC/PVdC blistry nebo jednodávkové perforované blistry.

Balení po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 nebo 100 potahovaných tabletách (v blistrech).

Balení po 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 nebo 100 x 1 potahované tablety (v jednodávkových perforovaných blistrech).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/049/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 11. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2025