

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apixaban Zentiva 5 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg apixabanu.

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 103 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Růžové podlouhlé potahované tablety o rozměrech 10,2 mm × 5,2 mm ± 0,2 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Dospělí

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace 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  $\geq 75$  let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II).

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

##### Pediatrická populace

Léčba žilního tromboembolismu (*Venous Thromboembolism*; VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

Doporučená dávka apixabanu je 5 mg perorálně 2× denně.

##### *Snížení dávky*

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

Léčba má být dlouhodobá.

Léčba HŽT, léčba PE a prevence rekurentní HŽT a PE (VTEt) u dospělých

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

Doporučená dávka apixabanu pro prevenci rekurentní HŽT a PE je 2,5 mg užívaných perorálně 2× denně. Je-li indikována prevence rekurentní HŽT a PE, má se užívání dávky 2,5 mg 2× denně zahájit po dokončení 6měsíční léčby apixabanem v dávce 5 mg 2× denně nebo jiným antikoagulanciem, jak ukazuje tabulka 1 (viz také bod 5.1).

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

|   | Rozpis dávkování                     | Maximální denní dávka |
|---|--------------------------------------|-----------------------|
| Léčba HŽT nebo PE   | 10 mg 2× denně po dobu prvních 7 dnů | 20 mg                 |
|   | poté 5 mg 2× denně                   | 10 mg                 |
| Prevence rekurentní HŽT a/nebo PE po dokončení 6 měsíců léčby HŽT nebo PE | 2,5 mg 2× denně                      | 5 mg                  |

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

Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů

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

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

**Tabulka 2: Doporučená dávka pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg (po počáteční parenterální antikoagulační terapii)**

| Tělesná hmotnost (kg) | 1.–7. den        |                       | 8. den a dále    |                       |
|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
|                       | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka |
| $\geq 35$             | 10 mg 2× denně   | 20 mg                 | 5 mg 2× denně    | 10 mg                 |

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností  $< 35$  kg mají být použity jiné lékové formy dostupné na trhu umožňující dávkování dle hmotnosti.

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

Vynechaná dávka u dospělých a pediatrických pacientů

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

Převedení léčby

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek Apixaban Zentiva (a naopak) může být provedeno při následující plánované dávce (viz bod 4.5). Tyto léčivé přípravky nemají být podávány souběžně.

### *Převedení léčby z antagonisty vitamínu K (Vitamin K Antagonist, VKA) na přípravek Apixaban Zentiva*

Při převádění pacienta z léčby antagonistou vitamínu K (VKA) na přípravek Apixaban Zentiva je třeba ukončit léčbu warfarinem nebo jiným VKA a zahájit léčbu přípravkem Apixaban Zentiva, když je mezinárodní normalizovaný poměr (*International Normalised Ratio, INR*) < 2.

### *Převedení z přípravku Apixaban Zentiva na VKA*

Při převádění pacienta z přípravku Apixaban Zentiva na léčbu VKA je třeba pokračovat v podávání přípravku Apixaban Zentiva nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech souběžného podávání přípravku Apixaban Zentiva a VKA je třeba vyšetřit INR před další plánovanou dávkou přípravku Apixaban Zentiva. V souběžném podávání přípravku Apixaban Zentiva a VKA je třeba pokračovat, dokud INR není  $\geq 2$ .

U pediatrických pacientů nejsou k dispozici žádné údaje.

### Starší pacienti

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

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

### Porucha funkce ledvin

#### *Dospělí pacienti*

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

- pro léčbu HŽT, léčbu PE a prevenci rekurentní HŽT a PE (VTEt) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).
- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a hodnotou kreatininu v séru  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) spojenou s věkem  $\geq 80$  let nebo tělesnou hmotností  $\leq 60$  kg je snížení dávky nezbytné (viz výše uvedený bod *Snížení dávky*). Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věku, tělesné hmotnosti) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

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

- pro léčbu HŽT, léčbu PE a prevenci rekurentní HŽT a PE (VTEt) je třeba užívat apixaban s opatrností;
- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVAF mají pacienti užívat nižší dávku apixabanu 2,5 mg 2× denně.

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

### *Pediatrická populace*

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

### Porucha funkce jater

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

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

Přípravek se má používat s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater

(Child-Pugh A nebo B). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými hladinami jaterních enzymů (alaninaminotransferázou (ALT) / aspartátaminotransferázou (AST))  $> 2 \times$  ULN nebo hladinou celkového bilirubinu  $\geq 1,5 \times$  ULN byli z klinických hodnocení vyloučeni. Proto je nutné u této populace přípravek Apixaban Zentiva používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před zahájením léčby přípravkem Apixaban Zentiva je nutné provést testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

#### Tělesná hmotnost

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

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

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

#### Pohlaví

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### Pacienti podstupující katetrizační ablaci (NVAF)

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

#### Pacienti podstupující kardioverzi

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

U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni antikoagulancii, je nutné před kardioverzí zvážit použití zobrazovací metody (např. transezofageální echokardiografie (*Transesophageal Echocardiography*, TEE) nebo počítačové tomografie (*Computed Tomography*, 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 2× 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 je třeba snížit na 2,5 mg apixabanu 2× 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 2× denně. Pokud pacient splňuje kritéria pro snížení dávky, dávkovací režim se změní na 5mg jednorázovou nasycovací dávku následovanou 2,5 mg 2× denně (viz výše uvedené body *Snížení dávky* a *Porucha funkce ledvin*). Nasycovací dávka má být podaná nejméně 2 hodiny před kardioverzí (viz bod 5.1).

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

#### Pacienti s NVAF a akutním koronárním syndromem (Acute Coronary Syndrome, ACS) a/nebo perkutánní koronární intervencí (Percutaneous Coronary Intervention, PCI)

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

### Pediatriká populace

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

Bezpečnost a účinnost přípravku Apixaban Zentiva u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence tromboembolismu nebyly stanoveny.

V současnosti dostupné údaje týkající se prevence tromboembolických příhod jsou uvedeny v bodě 5.1, nelze však poskytnout žádné doporučení ohledně dávkování.

### Způsob podání u dospělých a pediatrických pacientů

Perorální podání.

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

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

Rozdrcené tablety přípravku Apixaban Zentiva jsou stabilní ve vodě, 5% roztoku glukózy, 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 rizikem klinicky relevantního krvácení (viz bod 5.2).
- Léze nebo stav, je-li považován 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, diagnostikované 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-etexilát 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 na známky krvácení. Doporučuje se, aby byl přípravek používán s opatrností u stavů s vyšším rizikem krvácení. Podávání apixabanu se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení (viz body 4.8 a 4.9).

Ačkoli léčba apixabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, ve výjimečných situacích, kdy může znalost expozice apixabanu pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování a urgentním chirurgickém výkonu, může být užitečný kalibrovaný kvantitativní test inhibice aktivity

faktoru Xa (viz bod 5.1).

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

#### Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

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

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

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

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

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

V klinickém hodnocení u dospělých pacientů s fibrilací síní zvýšilo souběžné používání kyseliny acetylsalicylové (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 tomto klinickém hodnocení byla v omezené míře (2,1 %) použita souběžná duální antiagregační terapie (viz bod 5.1).

Do klinického hodnocení byli zařazeni pacienti s fibrilací síní a ACS a/nebo podstupující PCI s plánovaným léčebným obdobím inhibitory P2Y<sub>12</sub> s ASA nebo bez ní a perorálním antikoagulanciem (buď apixabanem, nebo VKA) po dobu 6 měsíců. Souběžné používání ASA zvýšilo riziko závažného (definovaného dle Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis) nebo nezávažného klinicky relevantního (*Clinically Relevant Non-Major*, CRNM) krvácení u pacientů léčených apixabanem z 16,4 % za rok na 33,1 % za rok (viz bod 5.1).

V klinickém hodnocení u pacientů s vysoce rizikovým postakutním koronárním syndromem bez fibrilace síní, kteří se vyznačovali mnohonásobnými kardiálními a nekardiálními komorbiditami a kteří užívali ASA nebo kombinaci ASA a klopidogrelu, bylo hlášeno významné zvýšení rizika závažného krvácení podle ISTH u apixabanu (5,13 % za rok) v porovnání s placebem (2,04 % za rok).

Ve studii CV185325 nebyly hlášeny žádné významné krvácivé příhody u 12 pediatrických pacientů léčených souběžně apixabanem a ASA ≤ 165 mg denně.

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

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

#### Pacienti s umělými srdečními chlopněmi

U pacientů s umělými srdečními chlopněmi a s fibrilací síní nebo bez ní nebyly bezpečnost a účinnost apixabanu hodnoceny. Použití apixabanu se proto za těchto okolností nedoporučuje.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s umělými srdečními chlopněmi a použití apixabanu se tudíž nedoporučuje.

### Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

### Chirurgické a invazivní výkony

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

Apixaban má být vysazen nejméně 24 hodin před elektivním chirurgickým výkonem nebo invazivními výkony s nízkým rizikem krvácení. To platí i pro výkony, u nichž se očekává, že veškeré krvácení, které se objeví, bude minimální, nekritické 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 pokračovat co nejdříve po invazivním nebo chirurgickém výkonu, jakmile to dovoluje klinický stav a je ustavena hemostáza (informace ke kardioverzi viz bod 4.2).

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

### Dočasné přerušení

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

### Spinální/epidurální anestezie nebo punkce

Při použití neuroaxiální anestezie (spinální/epidurální anestezie) nebo spinální/epidurální punkce jsou pacienti léčení trombolitiky pro prevenci tromboembolických komplikací vystaveni riziku rozvoje epidurálního nebo spinálního hematomu, což může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko takových příhod může zvýšit pooperační použití zavedených vnitřních epidurálních katétrů nebo souběžné používání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Permanentní epidurální nebo intratekální katétrů musí být odstraněny nejméně 5 hodin před první dávkou apixabanu. Dále může riziko zvýšit traumatická nebo opakovaná epidurální nebo spinální punkce. Pacienti musí být často monitorováni kvůli známám a příznakům neurologického zhoršení (např. necitlivost nebo slabost dolních končetin, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Jestliže je zaznamenáno neurologické zhoršení, je nezbytné urgentní stanovení diagnózy a léčba. Před neuroaxiálním výkonem má lékař zvážit potenciální přínos proti riziku u pacientů užívajících antikoagulantia nebo u těch, kteří mají užívat antikoagulantia kvůli tromboprolaxii.

Nejsou klinické zkušenosti s použitím apixabanu při zavedeném intratekálním nebo epidurálním katétru. Pokud bude takové použití potřeba, podle obecných farmakokinetických vlastností apixabanu je nutná prodleva trvající 20–30 hodin (tj. dvojnásobek poločasu) mezi poslední dávkou apixabanu

a odstraněním katétru. Dále je nutné před odstraněním katétru vynechat nejméně jednu dávku. Další dávku apixabanu je možné podat nejméně za 5 hodin po odstranění katétru. Podobně jako u všech nových antikoagulačních léčivých přípravků jsou zkušenosti při neuraxiální blokádě omezené, a proto se při použití apixabanu v přítomnosti neuraxiální blokády doporučuje extrémní opatrnost.

Nejsou dostupné žádné údaje o načasování umístění nebo odstranění neuroaxiálního katétru u pediatrických pacientů užívajících apixaban. V takových případech apixaban vsaďte a zvažte krátkodobé parenterální antikoagulans.

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

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

### Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním mohou být vystaveni vysokému riziku venózní tromboembolie a krvácivých příhod. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě HŽT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům (viz také bod 4.3).

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

#### *Dospělí pacienti*

Omezené klinické údaje ukazují zvýšenou koncentraci apixabanu v plazmě u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Při léčbě HŽT, léčbě PE a prevenci rekurentní HŽT a PE (VTEt) se musí apixaban užívat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min, viz body 4.2 a 5.2).

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

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

#### *Pediatrickí pacienti*

Pediatrickí pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli hodnoceni, a proto se podání apixabanu nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

### Starší populace

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

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

### Tělesná hmotnost

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

### Pacienti s poruchou funkce jater

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

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

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

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy ALT/AST > 2× ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem ≥ 1,5× ULN byli z klinických hodnocení vyloučeni. Proto se musí apixaban v této populaci používat s opatrností (viz bod 5.2). Před nasazením apixabanu musí být provedeny testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

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

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

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

### Interakce s induktory CYP3A4 a P-gp

Současné použití apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. rifampicinem, fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést k ~50% snížení expozice apixabanu. V klinickém hodnocení u pacientů s fibrilací síní byla při souběžném podávání apixabanu a silných induktorů CYP3A4 a P-gp pozorována snížená účinnost a vyšší riziko krvácení v porovnání s podáváním apixabanu samotného.

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

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

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

### Laboratorní parametry

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

### Pomocné látky

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

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

v podstatě „bez sodíku“.

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

##### Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Souběžné podávání apixabanu s ketokonazolem (400 mg 1× 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 souběžně užívají systémově podávané silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) (viz bod 4.4).

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

Souběžné podávání apixabanu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k přibližně 54% snížení průměrné AUC a 42% snížení  $C_{max}$  apixabanu. Souběžné použití apixabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může také vést k nižší plazmatické koncentraci apixabanu. Při souběžném podávání těchto léčivých přípravků není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak u pacientů, kteří souběžně užívají systémovou léčbu silnými induktory CYP3A4 a P-gp, se má apixaban pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s NVAF a k prevenci rekurentní HŽT a PE používat s opatrností.

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

##### Antikoagulancia, inhibitory agregace trombocytů, SSRI/SNRI a 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, jednorázová dávka) s apixabanem (5 mg, jednorázová dávka) byl pozorován aditivní účinek na inhibici aktivity faktoru Xa (AXA).

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

V klinických hodnoceních fáze I nebylo při souběžném podávání s klopidogrelem (75 mg 1× denně) nebo s kombinací klopidogrelu 75 mg a ASA 162 mg 1× denně, nebo s prasugrelem (60 mg a dále 10 mg 1× denně) prokázáno významné prodloužení doby krvácení nebo další inhibice agregace trombocytů v porovnání s podáváním antiagregancií bez apixabanu. Nárůsty v testech srážlivosti (PT, INR a aPTT) byly konzistentní s účinky samotného apixabanu.

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

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

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

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

#### Jiné souběžně podávané léky

Při souběžném podávání apixabanu s atenololem nebo famotidinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce. Souběžné podávání apixabanu v dávce 10 mg s atenololem v dávce 100 mg nemělo klinicky relevantní účinek na farmakokinetiku apixabanu.

Následně po podání těchto dvou přípravků současně byla průměrná AUC apixabanu o 15 % nižší a  $C_{max}$  apixabanu o 18 % nižší než při samostatném podání. Podání apixabanu v dávce 10 mg s famotidinem v dávce 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 plazmatické koncentrace zaznamenané u pacientů. Apixaban neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 v koncentracích do 20  $\mu M$ . Proto se neočekává, že by apixaban měnil metabolickou clearance souběžně 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*

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

#### *Naproxen*

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

#### *Atenolol*

Souběžné podání jednorázové dávky apixabanu (10 mg) a atenololu (100 mg), běžně používaného beta-blokátoru, neměnilo farmakokinetiku atenololu.

## Aktivní uhlí

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

## Pediatrická populace

Studie interakcí nebyly u pediatrických pacientů provedeny.

Výše uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělé populace a u pediatrické populace mají být zohledněna upozornění v bodě 4.4.

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

### Těhotenství

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

### Kojení

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

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

### Fertilita

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

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

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

V klinických hodnoceních NVAF byla celková incidence nežádoucích účinků souvisejících s krvácením u apixabanu 24,3 % v klinickém hodnocení porovnávajícím apixaban a warfarin a 9,6 % v klinickém hodnocení porovnávajícím apixaban a kyselinu acetylsalicylovou. V klinickém hodnocení porovnávajícím apixaban a warfarin byla incidence závažného (podle ISTH) gastrointestinálního krvácení (včetně krvácení do horního GI, dolního GI a krvácení z rektu) u apixabanu 0,76 %/rok. Incidence závažného (podle ISTH) nitroočního krvácení u apixabanu byla 0,18 %/rok.

V klinických hodnoceních VTEt byla celková incidence nežádoucích účinků souvisejících s krvácením u apixabanu 15,6 % v klinickém hodnocení porovnávajícím apixaban s enoxaparinem/warfarinem

a 13,3 % v klinickém hodnocení porovnávajícím apixaban s placebem (viz bod 5.1).

### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

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

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

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky v tabulce**

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                   | <b>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)</b> | <b>Léčba HŽT a PE a prevence rekurentní HŽT a PE (VTEt) u dospělých pacientů</b> | <b>Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let</b> |
|---|--|--|---|
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>        |  |  |   |
| Anemie  | Časté  | Časté  | Časté   |
| Trombocytopenie                                   | Méně časté   | Časté  | Časté   |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>                 |  |  |   |
| Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe      | Méně časté   | Méně časté   | Časté <sup>‡</sup>  |
| Pruritus  | Méně časté   | Méně časté*  | Časté   |
| Angioedém   | Není známo   | Není známo   | Není známo  |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                  |  |  |   |
| Krvácení do mozku <sup>†</sup>                    | Méně časté   | Vzácné   | Není známo  |
| <i>Poruchy oka</i>                                |  |  |   |
| Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení)     | Časté  | Méně časté   | Není známo  |
| <i>Cévní poruchy</i>                              |  |  |   |
| Krvácení, hematom                                 | Časté  | Časté  | Časté   |
| Hypotenze (včetně procedurální hypotenze)         | Časté  | Méně časté   | Časté   |
| Intraabdominální krvácení                         | Méně časté   | Není známo   | Není známo  |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> |  |  |   |
| Epistaxe  | Časté  | Časté  | Velmi časté   |
| Hemoptýza   | Méně časté   | Méně časté   | Není známo  |
| Krvácení do dýchacího traktu                      | Vzácné   | Vzácné   | Není známo  |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 |  |  |   |
| Nauzea  | Časté  | Časté  | Časté   |
| Gastrointestinální krvácení                       | Časté  | Časté  | Není známo  |
| Krvácení z hemoroidů                              | Méně časté   | Méně časté   | Není známo  |
| Krvácení z úst                                    | Méně časté   | Časté  | Není známo  |
| Hematochezie                                      | Méně časté   | Méně časté   | Časté   |
| Rektální krvácení, krvácení z dásní               | Časté  | Časté  | Časté   |
| Retroperitoneální krvácení                        | Vzácné   | Není známo   | Není známo  |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>             |  |  |   |

| Třídy orgánových systémů   | Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF) | Léčba HŽT a PE a prevence rekurentní HŽT a PE (VTĚt) u dospělých pacientů | Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let |
|--|---|---|--|
| Abnormální funkční jaterní test, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bilirubin v krvi  | Méně časté  | Méně časté  | Časté  |
| Zvýšená gamaglutamyltransferáza  | Časté   | Časté   | Není známo   |
| Zvýšená alaninaminotransferáza   | Méně časté  | Časté   | Časté  |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>   |   |   |  |
| Kožní vyrážka  | Méně časté  | Časté   | Časté  |
| Alopecie   | Méně časté  | Méně časté  | Časté  |
| Erythema multiforme  | Velmi vzácné  | Není známo  | Není známo   |
| Kožní vaskulitida  | Není známo  | Není známo  | Není známo   |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>  |   |   |  |
| Krvácení do svalu  | Vzácné  | Méně časté  | Není známo   |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>  |   |   |  |
| Hematurie  | Časté   | Časté   | Časté  |
| Antikoagulancii indukovaná nefropatie  | Není známo  | Není známo  | Není známo   |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>  |   |   |  |
| Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení   | Méně časté  | Časté   | Velmi časté <sup>§</sup>   |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>   |   |   |  |
| Krvácení v místě aplikace  | Méně časté  | Méně časté  | Není známo   |
| <i>Vyšetření</i>   |   |   |  |
| Pozitivní okultní krvácení   | Méně časté  | Méně časté  | Není známo   |
| <i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>  |   |   |  |
| Kontuze  | Časté   | Časté   | Časté  |
| Krvácení po výkonu (včetně hematomu po výkonu, krvácení z rány, hematomu v místě cévního vpichu a krvácení v místě katétru), sekrece z rány, krvácení v místě incize (včetně hematomu v místě incize), operační krvácení | Méně časté  | Méně časté  | Časté  |
| Traumatické krvácení   | Méně časté  | Méně časté  | Není známo   |

\*V klinickém hodnocení CV185057 (dlouhodobá prevence VTE) se nevyskytly žádné případy generalizovaného pruritu.

† Pojem „Krvácení do mozku“ zahrnuje jakékoli intrakraniální nebo intraspinální krvácení (tj. hemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo krvácení do putamen nebo mozečku a intraventrikulární nebo subdurální krvácení).

‡Zahrnuje anafylaktickou reakci, lékovou hypersenzitivitu a hypersenzitivitu.

§Zahrnuje silné menstruační krvácení, mezimenstruační krvácení a vaginální krvácení.

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

### Pediatrická populace

Bezpečnost apixabanu byla studována v 1 klinické studii fáze I a 3 klinických studiích fáze II/III zahrnujících 970 pacientů. Z nich dostalo 568 pacientů jednu nebo více dávek apixabanu s průměrnou

celkovou expozicí 1 den, 24 dnů, 331 dnů resp. 80 dnů (viz bod 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabanu ve formě vhodné pro jejich věk, upravené podle tělesné hmotnosti.

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

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

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

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

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

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

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je pro dospělé k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (andexanet alfa) (viz bod 4.4). Také je možné zvážit podání koncentrátů protrombinového komplexu

(*Prothrombin Complex Concentrate*, PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4složkového 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 4složkových PCC k zástavě krvácení u jedinců, jimž 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.

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

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

Tabulka 4 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a inhibici aktivity faktoru Xa

u každé z indikací u dospělých. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří užívali apixaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace, výsledky vykazují 1,7násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů užívajících apixaban pro léčbu HŽT a PE nebo prevenci rekurentní HŽT a PE výsledky vykazují méně než 2,2násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami.

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

|  | Apixaban<br>C <sub>max</sub> (ng/ml) | Apixaban<br>C <sub>min</sub> (ng/ml) | Inhibice aktivity<br>faktoru Xa apix.<br>max (IU/ml) | Inhibice aktivity<br>faktoru Xa apix.<br>min (IU/ml) |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| Medián [5.;95. percentil]  |                                      |                                      |  |  |
| <i>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie: NVAF</i>  |                                      |                                      |  |  |
| 2,5 mg 2× denně*   | 123 [69; 221]                        | 79 [34; 162]                         | 1,8 [1,0; 3,3]                                       | 1,2 [0,51; 2,4]                                      |
| 5 mg 2× denně  | 171 [91; 321]                        | 103 [41; 230]                        | 2,6 [1,4; 4,8]                                       | 1,5 [0,61; 3,4]                                      |
| <i>Léčba HŽT, léčba PE a prevence rekurentní HŽT a PE (VTEt)</i> |                                      |                                      |  |  |
| 2,5 mg 2× denně  | 67 [30; 153]                         | 32 [11; 90]                          | 1,0 [0,46; 2,5]                                      | 0,49 [0,17; 1,4]                                     |
| 5 mg 2× denně  | 132 [59; 302]                        | 63 [22; 177]                         | 2,1 [0,91; 5,2]                                      | 1,0 [0,33; 2,9]                                      |
| 10 mg 2× 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 v klinickém hodnocení ARISTOTLE.

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

#### Pediatrická populace

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

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

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

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

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

### Klinické hodnocení ARISTOTLE

V klinickém hodnocení ARISTOTLE bylo celkem 18 201 dospělých pacientů randomizováno do dvojitě zaslepené léčby apixabanem 5 mg 2 $\times$  denně (nebo 2,5 mg 2 $\times$  denně u vybraných pacientů [4,7 %], viz bod 4.2) nebo warfarinem (cílový rozsah INR 2,0–3,0), průměrná doba expozice pacientů hodnocené léčivé látky byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrná CHADS<sub>2</sub> skóre činilo 2,1 a 18,9 % pacientů již prodělalo cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Apixaban byl v tomto klinickém hodnocení statisticky signifikantně superiorní v porovnání s warfarinem v rámci primárního cílového parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické nebo ischemické) a systémové embolizace (viz tabulka 5).

**Tabulka 5: Výsledky léčby týkající se účinnosti u pacientů s fibrilací síní v klinickém hodnocení ARISTOTLE**

|   | <b>Apixaban<br/>n = 9 120<br/>n (%/rok)</b> | <b>Warfarin<br/>n = 9 081<br/>n (%/rok)</b> | <b>Poměr rizik<br/>(95% CI)</b> | <b>p-hodnota</b> |
|---|---|---|---------------------------------|------------------|
| Cévní mozková příhoda nebo systémová embolizace | 212 (1,27)                                  | 265 (1,6)                                   | 0,79 (0,66; 0,95)               | 0,0114           |
| Cévní mozková příhoda                           |   |   |                                 |                  |
| Ischemická nebo nespecifikovaná                 | 162 (0,97)                                  | 175 (1,05)                                  | 0,92 (0,74; 1,13)               |                  |
| Hemoragická                                     | 40 (0,24)                                   | 78 (0,47)                                   | 0,51 (0,35; 0,75)               |                  |
| Systémová embolizace                            | 15 (0,09)                                   | 17 (0,10)                                   | 0,87 (0,44; 1,75)               |                  |

U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem byl průměrný procentuální podíl doby v terapeutickém rozmezí (*Time in Therapeutic Range*, TTR) (INR 2–3) 66 %.

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

Hlavní sekundární cílové parametry závažného krvácení a úmrtí ze všech příčin byly testovány podle předem specifikované hierarchické strategie za účelem kontroly chyby 1. druhu v klinickém hodnocení. Statisticky významné superiority bylo také dosaženo v rámci klíčových sekundárních cílových parametrů: jak závažného krvácení, tak úmrtí ze všech příčin (viz tabulka 6). Se zlepšením sledování INR se v porovnání s warfarinem přínosy pozorované u apixabanu související s úmrtím ze všech příčin zmenšily.

**Tabulka 6: Sekundární cílové parametry u pacientů s fibrilací síní v klinickém hodnocení ARISTOTLE**

|  | <b>Apixaban<br/>n = 9 088<br/>n (%/rok)</b> | <b>Warfarin<br/>n = 9 052<br/>n (%/rok)</b> | <b>Poměr rizik<br/>(95% CI)</b> | <b>p-hodnota</b> |
|--|---|---|---------------------------------|------------------|
| <b>Výsledky léčby týkající se krvácení</b> |   |   |                                 |                  |
| Závažné*                                   | 327 (2,13)                                  | 462 (3,09)                                  | 0,69 (0,60; 0,80)               | < 0,0001         |
| Fatální                                    | 10 (0,06)                                   | 37 (0,24)                                   |                                 |                  |
| Intrakraniální                             | 52 (0,33)                                   | 122 (0,80)                                  |                                 |                  |
| Závažné + CRNM†                            | 613 (4,07)                                  | 877 (6,01)                                  | 0,68 (0,61; 0,75)               | < 0,0001         |
| Všechny                                    | 2356 (18,1)                                 | 3060 (25,8)                                 | 0,71 (0,68; 0,75)               | < 0,0001         |
| <b>Další cílové parametry</b>              |   |   |                                 |                  |
| Úmrtí ze všech příčin                      | 603 (3,52)                                  | 669 (3,94)                                  | 0,89 (0,80; 1,00)               | 0,0465           |
| Infarkt myokardu                           | 90 (0,53)                                   | 102 (0,61)                                  | 0,88 (0,66; 1,17)               |                  |

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

† Nezávažné klinicky relevantní krvácení.

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

Výsledky týkající se účinnosti pro předem specifikované podskupiny, včetně skóre CHADS<sub>2</sub>, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, stavu funkce ledvin, předchozí cévní mozkové příhody nebo TIA a diabetu byly konzistentní s primárními výsledky týkajícími se účinnosti pro celkovou populaci hodnocenou v klinickém hodnocení.

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

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

#### Klinické hodnocení AVERROES

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

Častými důvody nevhodnosti pro léčbu VKA v klinickém hodnocení AVERROES byla nemožnost/nepřavděpodobnost dosažení INR v požadovaných intervalech (42,6 %), odmítnutí léčby VKA pacientem (37,4 %), skóre CHADS<sub>2</sub> = 1 a nedoporučení léčby VKA lékařem (21,3 %), nemožnost spolehnout se, že pacient bude dodržovat instrukce pro léčivé přípravky obsahující VKA (15 %) a potíže / očekávané potíže při kontaktování pacienta v případě urgentní změny dávkování (11,7 %).

Klinické hodnocení AVERROES byla na doporučení nezávislého výboru pro monitorování údajů předčasně ukončeno kvůli jasným důkazům poklesu výskytu cévních mozkových příhod a systémových embolizací s přijatelným bezpečnostním profilem.

Celková míra ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům v klinickém hodnocení AVERROES byla 1,5 % pro apixaban a 1,3 % pro ASA.

V klinickém hodnocení bylo u apixabanu v porovnání s ASA dosaženo statisticky významné

superiority v rámci primárního cílového parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické, ischemické nebo nespecifikované) nebo systémové embolizace (viz tabulka 7).

**Tabulka 7: Hlavní výsledky léčby týkající se účinnosti u pacientů s fibrilací síní v klinickém hodnocení AVERROES**

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

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

† Sekundární cílový parametr.

V incidenci závažného krvácení nebyl mezi apixabanem a ASA žádný statisticky významný rozdíl (viz tabulka 8).

**Tabulka 8: Krvácivé příhody u pacientů s fibrilací síní v klinickém hodnocení AVERROES**

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

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

† Nezávažné klinicky relevantní.

#### Pacienti s NVAF a ACS a/nebo podstupující PCI

Otevřené, randomizované, kontrolované klinické hodnocení AUGUSTUS s 2×2 faktoriálním uspořádáním zahrnovalo 4 614 dospělých pacientů s NVAF, kteří měli ACS (43 %) a/nebo podstoupili PCI (56 %). Všichni pacienti užívali základní léčbu inhibítorem P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) předepsaným podle místního standardu péče.

Pacienti byli do 14 dnů od ACS a/nebo PCI randomizováni buď do skupiny s apixabanem v dávce 5 mg 2× denně (2,5 mg 2× denně, pokud byla splněna dvě nebo více kritérií pro snížení dávky; 4,2 % užívalo nižší dávku), nebo do skupiny s VKA a buď s ASA (81 mg 1× 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 k užívání VKA činil podíl doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2–3) 56 %, a to s 32 % doby pod hranicí INR 2 a 12 % nad hranicí INR 3.

Primárním cílem klinického hodnocení AUGUSTUS bylo posoudit bezpečnost s primárním cílovým parametrem v podobě závažného krvácení nebo CRNM krvácení podle ISTH. V porovnání apixabanu s VKA se primární cílový parametr týkající se bezpečnosti v podobě závažného nebo CRNM krvácení v 6. měsíci vyskytl v rameni s apixabanem u 241 (10,5 %) pacientů a v rameni s VKA u 332 (14,7 %)

pacientů (HR = 0,69; 95% CI: 0,58; 0,82; p-hodnota [oboustranný test] < 0,0001 pro noninferioritu a p < 0,0001 pro superioritu). V případě VKA další analýzy podskupin dle TTR ukázaly, že nejvyšší míra krvácení byla spojena s nejnižším kvantilem TTR. Míra krvácení byla podobná mezi apixabanem a nejvyšším kvantilem TTR.

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

Konkrétně se u pacientů léčených apixabanem 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 efekty léčby byly vyhodnoceny jako sekundární cíle klinického hodnocení se složenými cílovými parametry.

V porovnání apixabanu s VKA se složený cílový parametr sestávající z úmrtí nebo opakované hospitalizace vyskytl u 541 (23,5 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 632 (27,4 %) pacientů v rameni s VKA. Složený cílový parametr sestávající z úmrtí nebo ischemické příhody (cévní mozkové příhody, infarktu myokardu, trombózy stentu či urgentní revaskularizace) se vyskytl u 170 (7,4 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 182 (7,9 %) pacientů v rameni s VKA.

V porovnání ASA s placebem se složený cílový parametr sestávající z 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 sestávající z úmrtí nebo ischemické příhody (cévní mozkové příhody, infarktu myokardu, trombózy 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

Otevřeného, multicentrického klinického hodnocení EMANATE se účastnilo 1 500 dospělých pacientů s NVAF, kteří byli plánováni ke kardioverzi. Do klinického hodnocení byli zařazeni pacienti, kteří buď nebyli dosud léčeni perorálními antikoagulancii, nebo jimi byli předléčeni méně než 48 hodin. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny s apixabanem nebo skupiny s heparinem a/nebo VKA pro prevenci kardiovaskulárních příhod. Po nejméně 5 dávkách apixabanu v dávce 5 mg 2× denně (nebo 2,5 mg 2× 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 nasycovací dávku obdrželo 342 pacientů (331 pacientů obdrželo dávku 10 mg a 11 pacientů obdrželo 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.

Toto explorační klinické hodnocení prokázalo srovnatelnou účinnost a bezpečnost léčby apixabanem a léčby heparinem a/nebo VKA v klinickém kontextu kardioverze.

#### Léčba HŽT, léčba PE a prevence rekurentní HŽT a PE (VTEt)

Cílem klinického programu u dospělých (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) bylo prokázat účinnost a bezpečnost apixabanu v léčbě HŽT a/nebo PE (AMPLIFY) a rozšířit léčbu na prevenci rekurentní HŽT a/nebo PE po 6 až 12 měsících antikoagulační léčby HŽT a/nebo PE (AMPLIFY-EXT). Obě klinická hodnocení byla

randomizovaná, paralelní, dvojitě zaslepená, mezinárodní hodnocení u pacientů se symptomatickou proximální HŽT nebo symptomatickou PE. Všechny klíčové cílové parametry týkající se bezpečnosti a účinnosti byly posuzovány nezávislou komisí bez odslepení.

#### *Klinické hodnocení AMPLIFY*

V klinickém hodnocení AMPLIFY bylo celkem 5 395 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem v dávce 10 mg 2× denně perorálně po dobu 7 dnů, a poté apixabanem v dávce 5 mg 2× denně perorálně po dobu 6 měsíců, nebo enoxaparinem v dávce 1 mg/kg 2× denně subkutánně po dobu nejméně 5 dnů (dokud nebude INR  $\geq$  2) a warfarinem (cílové rozmezí hodnot INR 2,0–3,0) perorálně po dobu 6 měsíců.

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

U pacientů randomizovaných k užívání warfarinu byl průměrný procentuální podíl 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 bylo relativní riziko pro apixaban vs. enoxaparin 0,79 (95% CI: 0,39; 1,61).

Klinické hodnocení prokázalo noninferioritu apixabanu v porovnání s enoxaparinem/warfarinem v rámci kombinovaného primárního cílového parametru v podobě posouzených rekurentních symptomatických VTE (nefatální HŽT nebo nefatální PE) nebo úmrtí spojených s VTE (viz tabulka 9).

**Tabulka 9: Výsledky týkající se účinnosti v klinickém hodnocení AMPLIFY**

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

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

Účinnost apixabanu v počáteční léčbě VTE byla konzistentní mezi pacienty léčenými pro PE [relativní riziko 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] nebo HŽT [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, lokalizace trombu při HŽT a předchozí parenterální podávání heparinu byla obecně konzistentní.

Primárním cílovým parametrem týkajícím se bezpečnosti bylo závažné krvácení. V klinickém hodnocení byl apixaban v rámci primárního cílového parametru týkajícího se bezpečnosti statisticky významně superiorní v porovnání s enoxaparinem/warfarinem [relativní riziko 0,31; 95% interval spolehlivosti (0,17; 0,55), p-hodnota < 0,0001] (viz tabulka 10).

**Tabulka 10: Výsledky týkající se krvácení v klinickém hodnocení AMPLIFY**

|                | <b>Apixaban<br/>n = 2 676<br/>n (%)</b> | <b>Enoxaparin/Warfarin<br/>n = 2 689<br/>n (%)</b> | <b>Relativní riziko<br/>(95% CI)</b> |
|----------------|---|--|--------------------------------------|
| Závažné        | 15 (0,6)                                | 49 (1,8)   | 0,31 (0,17; 0,55)                    |
| Závažné + CRNM | 115 (4,3)                               | 261 (9,7)  | 0,44 (0,36; 0,55)                    |

|           |            |            |                   |
|-----------|------------|------------|-------------------|
| Nezávažné | 313 (11,7) | 505 (18,8) | 0,62 (0,54; 0,70) |
| Všechna   | 402 (15,0) | 676 (25,1) | 0,59 (0,53; 0,66) |

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

#### Klinické hodnocení AMPLIFY-EXT

V klinickém hodnocení AMPLIFY-EXT bylo celkem 2 482 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem v dávce 2,5 mg 2× denně perorálně, apixabanem v dávce 5 mg 2× 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 klinického hodnocení AMPLIFY-EXT zúčastnilo klinického hodnocení AMPLIFY.

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

V klinickém hodnocení byly obě dávky apixabanu statisticky superiorní v porovnání s placebem v rámci primárního cílového parametru v podobě symptomatické, rekurentní VTE (nefatální HŽT nebo nefatální PE) a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka 11).

**Tabulka 11: Výsledky týkající se účinnosti v klinickém hodnocení AMPLIFY-EXT**

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

<sup>‡</sup> p-hodnota < 0,0001

\* U pacientů s více než jednou příhodou přispívající ke složenému cílovému parametru byla hlášena pouze první příhoda (např. jestliže se u subjektu rozvinula HŽT a následně PE, byla hlášena pouze HŽT).

<sup>†</sup> Jednotliví účastníci mohli mít více než jednu příhodu a být zastoupeni v obou klasifikacích.

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

Primárním cílovým parametrem týkajícím se bezpečnosti bylo závažné krvácení během období léčby. V klinickém hodnocení se incidence závažného krvácení u obou dávek apixabanu statisticky nelišila

od placeba. Mezi incidencí závažného a CRNM krvácení, méně závažného krvácení a všech krvácení nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou s apixabanem v dávce 2,5 mg 2× denně a skupinou s placebem (viz tabulka 12).

**Tabulka 12: Výsledky týkající se krvácení v klinickém hodnocení AMPLIFY-EXT**

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

Posouzené závažné (podle ISTH) gastrointestinální krvácení se vyskytlo u 1 (0,1 %) pacienta léčeného apixabanem dávkou 5 mg 2× denně, u žádných pacientů při dávce 2,5 mg dva× denně a u jednoho (0,1 %) pacienta léčeného placebem.

#### Pediatrická populace

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

Studie CV185325 byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená, multicentrická studie apixabanu pro léčbu VTE u pediatrických pacientů. Tato popisná studie účinnosti a bezpečnosti zahrnovala 217 pediatrických pacientů; vyžadujících antikoagulační léčbu VTE a prevenci rekurence VTE; 137 pacientů ve věkové skupině 1 (12 až < 18 let), 44 pacientů ve věkové skupině 2 (2 až < 12 let), 32 pacientů ve věkové skupině 3 (28 dnů až < 2 roky) a 4 pacienty ve věkové skupině 4 (od narození do < 28 dnů). Index VTE byl potvrzen snímkem a byl určen nezávisle. Před randomizací byli pacienti léčeni antikoagulační SOC po dobu až 14 dnů (průměrná (SD) doba trvání léčby antikoagulační SOC před zahájením podávání hodnoceného léku byla 4,8 (2,5) dne a u 92,3 % pacientů byla zahájena za ≤ 7 dnů). Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do skupiny s apixabanem v lékové formě vhodné pro jejich věk (dávky upravené podle tělesné hmotnosti ekvivalentní u dospělých nasycovací dávce 10 mg 2x denně po dobu 7 dnů, po které následovala dávka 5 mg 2x denně) nebo skupiny se standardní léčbou (SOC). U pacientů ve věku 2 až < 18 let se standardní léčba skládala z heparinů s nízkou molekulovou hmotností (LMWH), nefrakcionovaných heparinů (UFH) nebo antagonistů vitamínu K (VKA). U pacientů ve věku 28 dnů až < 2 roky bude standardní léčba omezena na hepariny (UFH nebo LMWH). Hlavní fáze léčby trvala 42 až 84 dnů u pacientů ve věku < 2 roky a 84 dnů u pacientů ve věku > 2 roky. Pacienti ve věku 28 dnů až < 18 let, kteří byli randomizováni do skupiny dostávající apixaban, měli možnost pokračovat v léčbě apixabanem dalších 6 až 12 týdnů v prodloužené fázi.

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

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

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

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

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

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

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

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

Neexistuje žádná schválená pediatrická indikace pro primární profylaxi VTE.

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

V klinickém hodnocení PREVAPIX-ALL bylo celkem 512 pacientů ve věku  $\geq 1$  rok až  $< 18$  let s nově diagnostikovaným onemocněním ALL nebo LL léčených indukční chemoterapií zahrnující asparaginázu podávanou permanentním centrálním žilním katétrem randomizováno v poměru 1:1 k nezáslepené tromboprofylaxi apixabanem nebo standardem péče (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 2× denně (viz tabulka 13). 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 13: Dávkování apixabanu v klinickém hodnocení PREVAPIX-ALL**

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

Primární cílový parametr týkající se účinnosti byl složený parametr sestávající z posouzené symptomatické a asymptomatické nefatální hluboké žilní trombózy, plicní embolie, trombózy mozkového žilního splavu a úmrtí souvisejícího s žilní tromboembolickou příhodou. Incidence

primárního cílového parametru týkajícího se účinnosti byla 31 (12,1 %) v rameni s apixabanem v porovnání s 45 (17,6 %) v rameni se standardní léčbou. Pokles relativního rizika nebyl významný.

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

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

SAXOPHONE bylo nezaslepené, multicentrické komparativní klinické hodnocení s randomizací v poměru 2:1 u pacientů ve věku od 28 dnů do < 18 let s vrozeným nebo získaným onemocněním srdce, u nichž byla nutná antikoagulační léčba. Pacienti užívali buď apixaban, nebo standardní trombotrofylaxii antagonistou vitamínu K nebo nízkomolekulárním heparinem. Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozičních srovnatelných s expozičními u dospělých, jimž byla podávána dávka 5 mg 2× denně (viz tabulka 14). 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 14: Dávkování apixabanu v klinickém hodnocení SAXOPHONE**

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

Primární cílový parametr týkající se bezpečnosti, složený parametr sestávající z posouzeného závažného krvácení definovaného podle kritérií ISTH a CRNM krvácení, se vyskytl u 1 (0,8 %) ze 126 pacientů v rameni s apixabanem a u 3 (4,8 %) ze 62 pacientů v rameni se standardní léčbou. Sekundární cílové parametry týkající se bezpečnosti – posouzené závažné krvácení, posouzené CRNM krvácení a všechny posouzené krvácivé příhody – měly napříč oběma léčebnými rameny podobnou incidenci. Sekundární cílový parametr týkající se bezpečnosti – vysazení 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 žádném léčebném rameni nedošlo k tromboembolické příhodě. V žádném z léčebných ramen nedošlo k úmrtí.

Toto klinické hodnocení bylo vzhledem k předpokládané nízké incidenci TE a krvácivých příhod v této populaci navrženo prospektivně k popisu účinnosti a bezpečnosti. Z důvodu zjištěné nízké incidence TE v tomto klinickém hodnocení nemohlo být snížení rizika definitivně prokázáno.

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií léčby venózních tromboembolických příhod apixabanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

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

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

Expozice po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách rozmíchaných v 30 ml vody byla srovnatelná s expozicí po perorálním podání 2 celých 5mg tablet.

Po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách s 30 g jablečného pyré byla  $C_{\max}$  o 21 % nižší a AUC o 16 % nižší v porovnání s podáním 2 celých 5mg tablet. Snížení expozice se nepovažuje za klinicky relevantní.

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

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

### Pediatrická populace

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

### Distribuce

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

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

### Biotransformace a eliminace

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

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

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

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

### Starší pacienti

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

### Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neměla žádný vliv na maximální koncentraci apixabanu. Bylo zaznamenáno

zvýšení expozice apixabanu odpovídající poklesu funkce ledvin, což bylo hodnoceno prostřednictvím clearance kreatininu. U jedinců s lehkou (clearance kreatininu 51–80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30–50 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15–29 ml/min) poruchou funkce ledvin vzrostly plazmatické koncentrace apixabanu (AUC) o 16, 29, respektive 44 % v porovnání s jedinci s normální clearance kreatininu. Porucha funkce ledvin neměla žádný patrný vliv na vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a inhibicí aktivity faktoru Xa.

Pokud byla u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) podána jednorázová dávka 5 mg apixabanu okamžitě po hemodialýze, zvýšila se AUC apixabanu o 36 % v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Hemodialýza zahájená 2 hodiny po podání jednorázové dávky 5 mg apixabanu snížila AUC apixabanu u těchto pacientů s ESRD o 14 %, což odpovídá dialyzační clearance apixabanu 18 ml/min. Proto je nepravděpodobné, že by dialýza byla účinným prostředkem, jak zvládnout předávkování apixabanem.

U pediatrických pacientů ve věku  $\geq 2$  let je těžká porucha funkce ledvin definována jako odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) menší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (BSA). V tabulce 15 níže jsou shrnuty prahové hodnoty definující těžkou poruchu funkce ledvin podle pohlaví a postnatálního věku u pacientů mladších 2 let ve studii CV185325; každá odpovídá eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA u pacientů ve věku  $\geq 2$  let.

**Tabulka 15: Prahové hodnoty způsobilosti eGFR pro studii CV185325**

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

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

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

#### Porucha funkce jater

V klinickém hodnocení porovnávajícím 8 subjektů s lehkou poruchou funkce jater, 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 a farmakodynamika jednorázové dávky apixabanu 5 mg nebyly u subjektů s poruchou funkce jater změněny. Změny inhibice aktivity faktoru Xa a INR byly mezi subjekty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými subjekty srovnatelné.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

### Pohlaví

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

Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech mezi pohlavími nebyly u pediatrických pacientů hodnoceny.

### Etnický původ a rasa

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

### Tělesná hmotnost

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

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

### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

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

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

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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, 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 v porovnání s člověkem, při vyvozování důsledků pro člověka má být tento výsledek interpretován s opatrností.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza  
laktóza  
natrium-lauryl-sulfát  
sodná sůl kroskarmelózy (E 468)  
magnesium-stearát (E 572)

#### Potahová vrstva tablety

hypromelóza (E 464)  
monohdrát laktózy  
oxid titaničitý (E 171)  
triacetin (E 1518)  
červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Stabilita při použití: Rozdrcené tablety přípravku Apixaban Zentiva jsou stabilní ve vodě, 5% roztoku glukózy, jablečné šťávě a jablečném pyré po dobu až 4 hodin.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVdC-Al blistry.

Velikost balení: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 120, 168, 200 potahovaných tablet.

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**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika

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

16/367/22-C

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

Datum první registrace: 28. 1. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 11. 2025