Sp. zn. sukls245462/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Polapix 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 2,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy
Jedna 2,5 mg potahovaná tableta obsahuje 0,8 mg laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta
Kulaté, bikonvexní, žluté potahované tablety o průměru 5,9 až 6,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

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

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

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

Pediatrická populace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

Lékař může zvážit potenciální přínos časnějšího užití antikoagulace k profylaxi VTE stejně jako rizika pooperačního krvácení při rozhodování o době podání během tohoto časového okna.

Pacienti po náhradě kyčelního kloubu:
Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní.

Pacienti po náhradě kolenního kloubu:
Doporučená délka léčby je 10 až 14 dní.

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF)
Doporučená dávka apixabanu je 5 mg perorálně 2x denně.

Snížení dávky
Doporučená dávka apixabanu je 2,5 mg perorálně 2x denně u pacientů s NVAF a za přítomnosti nejméně dvou z následujících skutečností: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo kreatinin v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l).

Léčba má být dlouhodobá.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTEt) u dospělých
Doporučená dávka apixabanu pro léčbu akutní DVT a léčbu PE je 10 mg užívaných perorálně 2x denně po dobu prvních 7 dní; poté se užívá 5 mg perorálně 2x denně. Podle dostupných doporučených lékařských postupů má krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávná operace, úraz, znehybnění).

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

Tabulka 1: Doporučená dávka (VTEt)

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

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

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 ≥ 35 kg je uvedena v tabulce 2.

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

	1.–7. den		8. den a dále	
Tělesná hmotnost (kg)	Dávkovací schéma	Maximální denní dávka	Dávkovací schéma	Maximální denní dávka
≥ 35	10 mg 2x denně	20 mg	5 mg 2x denně	10 mg

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností < 35 kg nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku alternativních léčivých přípravků obsahující apixaban ve formě granulí v tobolce k otevření a obalených granulí v sáčku.

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

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

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

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

Převedení z přípravku Polapix na léčbu VKA
Při převádění pacienta z přípravku Polapix na léčbu VKA, je třeba pokračovat v podávání přípravku Polapix nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech společného podávání přípravku Polapix a léčby VKA, je třeba zjistit INR před další plánovanou dávkou přípravku Polapix. Ve společném podávání přípravku Polapix a léčby VKA, je třeba pokračovat, dokud nebude INR ≥ 2.

U pediatrických pacientů nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší pacienti
VTEp a 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 prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurence DVT a PE (VTEp) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a hodnotou kreatininu v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l) spojenou s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg, je snížení dávky nezbytné (viz bod Snížení dávky výše). Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věk, tělesná hmotnost) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

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

- pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurence DVT a PE (VTEt) je třeba užívat apixaban s opatrností;

- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF mají pacienti dostávat nižší dávku apixabanu, a to 2,5 mg 2x denně.

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

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

Porucha funkce jater
Přípravek Polapix je kontraindikován u dospělých pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení (viz bod 4.3).

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

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy alaninaminotransferázou (ALT) / aspartátaminotransferázou (AST) > 2x ULN nebo celkovým bilirubinem ≥ 1,5x ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Polapix užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Polapix mají být provedeny testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

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

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

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

Pohlaví
Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2)

Pacienti podstupující katetrizační ablaci (NVAF)

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

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

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

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

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

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

Pacienti s NVAF a akutním koronárním syndromem (ACS) a/nebo perkutánní koronární intervencí (PCI)
U pacientů s NVAF a ACS a/nebo PCI (po dosažení hemostázy) jsou s léčbou apixabanem v doporučené dávce v kombinaci s protidestičkovými léky omezené zkušenosti (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Polapix u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let nebyly stanoveny v jiných indikacích než léčba VTE a prevence rekurence VTE. U novorozenců a pro jiné indikace nejsou dostupné žádné údaje (viz také bod 5.1). Použití přípravku Polapix 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 Polapix u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence tromboembolismu nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje o prevenci tromboembolických příhod jsou popsány v bodě 5.1, nelze však poskytnout žádné doporučení týkající se dávky.

Způsob podání u dospělých a pediatrických pacientů

Perorální podání.
Přípravek Polapix se má zapíjet vodou, lze ho užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Polapix rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5 % roztoku glukosy ve vodě (G5W) či v jablečném džusu nebo je lze smíchat s jablečným protlakem a ihned podat perorálně (viz bod 5.2). Případně lze tablety přípravku Polapix rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo G5W a ihned podat nazogastrickou sondou (viz bod 5.2). Rozdrcené tablety přípravku Polapix jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečném džusu a jablečném protlaku po dobu až 4 hodin.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní klinicky významné krvácení.
- Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 5.2).
- Léze nebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácení. Toto může zahrnovat současný nebo nedávný gastrointestinální vřed, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávná operace mozku,míchy nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známé nebo suspektní jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneurysma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality.
- Souběžná léčba jakýmikoli 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 katetru nebo kdy je UFH podáván během katetrizační ablace kvůli fibrilaci síní (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

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

I když léčba apixabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, ve výjimečných situacích, kdy může znalost expozice apixabanu pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování a naléhavé operaci, může být užitečný kalibrovaný kvantitativní test anti-Faktor Xa aktivity (viz bod 5.1).

Pro dospělé je k dispozici speciální reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamické 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 pediatrických a dospělých pacientů, kterým byl podán apixaban.

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

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

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

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

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

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

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

Klinická studie zahrnovala pacienty s fibrilací síní a ACS a/nebo podstupující PCI léčené inhibitorem P2Y12 s ASA nebo bez ní a perorálním antikoagulanciem (buď apixabanem, nebo VKA) po dobu 6 měsíců. Souběžné užívání ASA zvýšilo riziko závažného nebo CRNM (klinicky významného nezávažného) krvácení (definováno dle ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis) u pacientů léčených apixabanem z 16,4 % za rok na 33,1 % za rok (viz bod 5.1).

V klinické studii s pacienty s vysoce rizikovým post-akutním koronárním syndromem bez fibrilace síní, kteří se vyznačovali mnohonásobnými srdečními a nesrdečními komorbiditami a kteří dostávali ASA nebo kombinaci ASA a klopidogrelu, bylo hlášeno významné zvýšení rizika závažného krvácení podle ISTH u apixabanu (5,13 % za rok) ve srovnání s placebem (2,04 % za rok).

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

Použití trombolytik k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

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

Pacienti s umělými srdečními chlopněmi

U pacientů s umělými srdečními chlopněmi a s atriální fibrilací nebo bez ní nebyla bezpečnost a účinnost apixabanu studována. Použití apixabanu se proto za těchto okolností nedoporučuje.

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

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

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

Operace a invazivní výkony

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

Apixaban má být vysazen nejméně 24 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony s nízkým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, u nichž se očekává, že každé krvácení, které se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu, nebo bude snadno kontrolovatelné.

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

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

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

Dočasné přerušení

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

Spinální/epidurální anestézie nebo punkce

Když se použije neuraxiální anestézie (spinální/epidurální anestézie) nebo spinální/epidurální punkce, jsou pacienti léčení trombolytiky v prevenci tromboembolických komplikací vystaveni riziku rozvoje epidurálního nebo spinálního hematomu, což může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko takových příhod může zvýšit pooperační použití zavedených vnitřních epidurálních katetrů nebo souběžné užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Zavedené epidurální nebo intratekální katetry musí být odstraněny nejméně pět hodin před první dávkou apixabanu. Také traumatická nebo opakovaná epidurální nebo spinální punkce může riziko zvýšit. Pacienti musí být často monitorováni kvůli příznakům a symptomům neurologického zhoršení (např. strnulost nebo slabost nohou, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Jestliže je zaznamenáno neurologické zhoršení, je nezbytná urgentní diagnóza a léčba. Před neuroaxiálním zákrokem má lékař zvážit potenciální benefit proti riziku u pacientů na antikoagulanciích nebo u těch, kteří mají dostávat antikoagulancia kvůli tromboprofylaxi.

Nejsou klinické zkušenosti s použitím apixabanu při zavedeném intratekálním nebo epidurálním katetru. Pokud by se taková potřeba vyskytla, měla by podle obecných farmakokinetických vlastností apixabanu nastat prodleva v intervalu 20-30 hodin (tj. dvojnásobek poločasu) mezi poslední dávkou apixabanu a odstraněním katetru, a před odstraněním katetru by se měla vynechat nejméně jedna dávka. Další dávka apixabanu se může podat nejméně pět hodin po odstranění katetru. Podobně jako u všech nových antikoagulačních léčivých přípravků jsou zkušenosti při neuraxiální blokádě omezené, a proto se doporučuje extrémní opatrnost při použití apixabanu v přítomnosti neuraxiální blokády.

Nejsou dostupné žádné údaje o načasování umístění nebo odstranění neuroaxiálního katétru u pediatrických pacientů užívajících apixaban. V takových případech apixaban vysaďte 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 se u nich uvažuje o trombolýze nebo plicní embolektomii, se apixaban nedoporučuje jako alternativa k nefrakcionovanému heparinu, protože v těchto klinických situacích nebyla bezpečnost a účinnost apixabanu stanovena.

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF musí pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) a pacienti s kreatininem v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) ve spojení s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou váhou ≤ 60 kg dostávat nižší dávku apixabanu, 2,5 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

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

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

Starší pacienti

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

Také kombinace apixabanu s kyselinou acetylsalicylovou u starších pacientů je třeba používat s opatrností z důvodu možného vyššího rizika krvácení.

Tělesná hmotnost

Nižší tělesná hmotnost (< 60 kg) může 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 klinicky zjevným rizikem krvácení (viz bod 4.3).

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

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

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

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

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

Použití apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni celkově podávanými silnými 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 případě přítomnosti přídatných faktorů, které zvyšují expozici apixabanu (např. těžká porucha funkce ledvin).

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

Interakce s induktory CYP3A4 a P-gp

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

U pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp platí tato doporučení (viz bod 4.5):
- pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, pro prevenci mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurentní DVT a PE je třeba apixaban užívat s opatrností;
- pro léčbu DVT a léčbu PE se apixaban užívat nemá, protože může mít nižší účinnost.

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

Operace zlomeniny v oblasti proximálního femuru

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

Laboratorní parametry

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

Informace o pomocných látkách

Přípravek Polapix obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

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

Užívání apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří současně systémově užívají silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou azolová antimykotika (například 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 minimálně. Při současném podávání s látkami, které nejsou silnými inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, není nutná úprava dávky apixabanu. Například diltiazem (360 mg 1x denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4 a slabý inhibitor P-gp, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,3násobnému zvýšení C_{max}. Naproxen (500 mg v jediné dávce), který je inhibitorem P-gp, ale ne CYP3A4, vedl k 1,5násobnému a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC a respektive C_{max} apixabanu. Klarithromycin (500 mg, 2x denně), který je inhibitorem P-gp a silným inhibitorem CYP3A4, vedl k 1,6násobnému a 1,3násobnému zvýšení průměrné AUC a respektive C_{max} apixabanu.

Induktory CYP3A4 a P-gp

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

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

Antikoagulancia, inhibitory agregace destiček, SSRIs/SNRI a NSA

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

Po kombinovaném podávání enoxaparinu (40 mg v jedné dávce) s apixabanem (5 mg v jedné dávce) byl pozorován doplňkový účinek na účinnost proti faktoru Xa.

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

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

Naproxen (500 mg), inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC, respektive C_{max} apixabanu. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci

destiček indukovanou kyselinou arachidonovou a žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení.

Navzdory těmto zjištěním se může u jednotlivců objevit výraznější farmakodynamická odpověď při současném podávání antiagregancií s apixabanem. Apixaban je nutné užívat s opatrností při současné léčbě se SSRIs/SNRI, NSA, ASA a/nebo inhibitory P2Y12, protože tyto léčivé přípravky typicky zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.4.).

Se souběžným podáváním jiných inhibitorů agregace destiček (jako jsou antagonisté receptorů GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextran nebo sulfinpyrazon) či 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 klinicky významné krvácivé příhody u 12 pediatrických pacientů léčených souběžně apixabanem a ASA ≤ 165 mg denně.

Jiné současně podávané léky

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

Účinek apixabanu na jiné léčivé přípravky

In vitro studie apixabanu neprokázaly inhibiční účinek na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4 (IC50 > 45 μM) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 (IC50 > 20 μM) v koncentracích, které byly významně vyšší než maximální plazmatická koncentrace zaznamenaná u pacientů. Apixaban neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 v koncentracích do 20 μM. Proto se neočekává, že by apixaban měnil metabolickou clearance současně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány těmito enzymy. Apixaban není významným inhibitorem P-gp.

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

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

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

Atenolol
Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a atenololu (100 mg), běžně používaného 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 u zvířat neprokazují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o reprodukční toxicitu. (viz bod 5.3). Podávání apixabanu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

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

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

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

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

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

Tabulka 3: Nežádoucí účinky v tabulce

Třídy orgánových systémů	**Prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp)**	**Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)**	**Léčba DVT a PE, a prevence rekurentní DVT a PE (VTEt) u dospělých pacientů**	**Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let**
Poruchy krve a lymfatického systému				
Anémie	Časté	Časté	Časté	Časté
Trombocytopénie	Méně časté	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy imunitního systému				
Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe	Vzácné	Méně časté	Méně časté	Časté‡
Pruritus	Méně časté	Méně časté	Méně časté*	Časté
Angiodém	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému				
Mozkové krvácení†	Není známo	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy oka				
Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení)	Vzácné	Časté	Méně časté	Není známo
Cévní poruchy				

Krvácení, hematom	Časté	Časté	Časté	Časté
Hypotenze (včetně procedurální hypotenze)	Méně časté	Časté	Méně časté	Časté
Intraabdominální krvácení	Není známo	Méně časté	Není známo	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
Epistaxe	Méně časté	Časté	Časté	Velmi časté
Hemoptýza	Vzácné	Méně časté	Méně časté	Není známo
Krvácení do dýchacího traktu	Není známo	Vzácné	Vzácné	Není známo
Gastrointestinální poruchy				
Nauzea	Časté	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Méně časté	Časté	Časté	Není známo
Krvácení z hemoroidů	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo
Krvácení z úst	Není známo	Méně časté	Časté	Není známo
Hematochezie	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Časté
Rektální krvácení, krvácení z dásní	Vzácné	Časté	Časté	Časté
Retroperitoneální krvácení	Není známo	Vzácné	Není známo	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest				
Abnormální funkční jaterní test, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bilirubin v krvi	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Časté
Zvýšená gamaglutamyltransferáza	Méně časté	Časté	Časté	Není známo
Zvýšená alaninaminotransferáza	Méně časté	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Kožní vyrážka	Není známo	Méně časté	Časté	Časté
Alopecie	Vzácné	Méně časté	Méně časté	Časté
Erythema multiforme	Není známo	Velmi vzácné	Není známo	Není známo
Kožní vaskulitida	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
Svalové krvácení	Vzácné	Vzácné	Méně časté	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest				
Hematurie	Méně časté	Časté	Časté	Časté
Antikoagulancii indukovaná nefropatie	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo

Poruchy reprodukčního systému a prsu				
Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení	Méně časté	Méně časté	Časté	Velmi časté§
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Krvácení v místě aplikace	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo
Vyšetření				
Pozitivní okultní krvácení	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
Kontuze	Časté	Časté	Časté	Časté
Krvácení po zákroku (včetně hematomu po zákroku, krvácení z rány, hematomu v místě cevního vpichu a krvácení v místě katetru), sekrece z rány, krvácení v místě incize (včetně hematomu v místě incize), operační krvácení	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Časté
Traumatické krvácení	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo

*Ve studii CV185057 (dlouhodobá prevence VTE) se nevyskytly žádné případy generalizovaného pruritu.
†Pojem „Mozkové krvácení“ zahrnuje jakékoli intrakraniální nebo intraspinální krvácení (tj. hemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo krvácení do 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 anémii. Známky, 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 rameni se standardní léčbou (SOC); jedinou výjimkou bylo abnormální vaginální krvácení, které bylo v rameni se SOC hlášeno jako časté. Ve všech případech kromě jednoho byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz u pediatrických pacientů, kteří současně dostávali chemoterapii pro základní malignitu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. V případě výskytu hemoragických komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Má se zvážit zahájení vhodné léčby, např. chirurgická zástava krvácení, transfuze mražené plazmy nebo podání látky ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (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 2x denně po dobu 7 dnů nebo 50 mg 1x denně po dobu 3 dnů) žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

U zdravých dospělých subjektů snížilo podávání aktivního uhlí 2 a 6 hodin po požití 20mg dávky apixabanu střední AUC apixabanu o 50 %, resp. 27 %, a nemělo žádný dopad na C_{max}. Střední poločas apixabanu klesl z 13,4 hodiny, když byl apixaban podáván samotný, na 5,3 hodiny, když bylo aktivní uhlí podáno 2 hodiny po apixabanu, a na 4,9 hodiny, když bylo podáno po šesti hodinách. Tudíž podávání aktivního uhlí 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 (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků apixabanu, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž během 4 hodin od začátku infuze bylo dosaženo výchozích hodnot. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC k zástavě krvácení u jedinců, kterým byl podán apixaban. V současné době nejsou žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u jedinců léčených apixabanem. Je možné zvážit opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titraci v závislosti na zlepšení krvácení.

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 koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabanu odrážejí mechanismus působení (inhibice FXa). V důsledku inhibice FXa prodlužuje apixaban testy srážlivosti, jako je například protrombinový čas (PT), INRa 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 anti-Factor Xa působení (AXA), které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních soupravách AXA, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických studií u dospělých jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom® Heparin. Anti-Factor Xa působení je přímo lineárně závislé na plazmatické koncentraci apixabanu a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholové plazmatické koncentrace apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-Factor Xa aktivitou 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 aktivitu proti faktoru Xa pro každou indikaci u dospělých. U pacientů užívajících apixaban v prevenci VTE po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu vykazují výsledky méně než 1,6násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří užívali apixaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, výsledky vykazují 1,7násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů užívajících apixaban pro léčbu DVT a PE nebo prevenci rekurence DVT a PE

Tabulka 4: Předpokládaná expozice apixabanu v ustáleném stavu a anti-Factor Xa aktivita

	Apix. C_{max} (ng/ml)	**Apix. C_{min} (ng/ml)**	**Apix. anti-FactorXa aktivita max (IU/ml)**	**Apix. anti-Factor Xa aktivita min (IU/ml)**
	Medián [5., 95. percentil]			
Prevence VTE: po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu				
2,5 mg 2xdenně	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie: NVAF				
2,5 mg 2xdenně*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg 2xdenně	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTEt)				
2,5 mg 2xdenně	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg 2xdenně	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg 2xdenně	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

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

Ačkoli léčba apixabanem nevyžaduje běžné sledování expozice, může být kalibrovaný kvantitativní test anti-Faktor Xa aktivity užitečný ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost expozice apixabanu pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či mimořádné operaci.

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 ≥ 35 kg ve studii CV185155 byl geometrický průměr (%CV, Coefficient of Variation - koeficient variace) AXA min a AXA max v rozmezí 27,1 (22,2) ng/ml až 71,9 (17,3) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) C_{minss} a C_{maxss} 30,3 (22) ng/ml a 80,8 (16,8) ng/ml. Expozice dosažené v těchto 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 ≥ 35 kg ve studii CV185362 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 67,1 (30,2) ng/ml až 213 (41,7) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) C_{minss} a C_{maxss} 71,3 (61,3) ng/ml a 230 (39,5) ng/ml. Expozice dosažené v těchto 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 ≥ 35 kg ve studii CV185325 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 47,1 (57,2) ng/ml až 146 (40,2) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) C_{minss} a C_{maxss} 50 (54,5) ng/ml a 144 (36,9) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozmezích AXA s

použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence VTE (VTEp): elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu
Klinický program apixabanu byl naplánován k průkazu účinnosti a bezpečnosti apixabanu v prevenci VTE u širokého spektra dospělých pacientů podstupujících plánovanou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Do dvou pivotních, dvojitě zaslepených, mezinárodních klinických hodnocení srovnávajících apixaban 2,5 mg perorálně 2x denně (4236 pacientů) nebo enoxaparin 40 mg 1x denně (4228 pacientů) bylo randomizováno celkem 8464 pacientů. Do tohoto počtu bylo zařazeno 1262 pacientů (618 bylo ve skupině s apixabanem) ve věku 75 let nebo více, 1004 pacientů (499 ve skupině s apixabanem) s nízkou tělesnu hmotností (≤ 60 kg), 1495 pacientů (743 ve skupině s apixabanem) s BMI ≥ 33 kg/m^2 a 415 pacientů (203 ve skupině s apixabanem) se středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Do klinického hodnocení ADVANCE-3 bylo zařazeno 5407 pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního kloubu, a do klinického hodnocení ADVANCE-2 bylo zařazeno 3057 pacientů postupujících elektivní náhradu kolenního kloubu. Pacienti byli léčení buď apixabanem 2,5 mg podávaným perorálně 2x denně (p.o. 2x denně), nebo enoxaparinem 40 mg podávaným subkutánně jednou denně (s.c. 1x denně). První dávka apixabanu byla podána 12 až 24 hodin po operaci, zatímco podávání enoxaparinu bylo zahájeno 9 až 15 hodin před operací. Jak apixaban, tak enoxaparin byly podávány po dobu 32-38 dnů v klinickém hodnocení ADVANCE-3 a po dobu 10-14 dnů v klinickém hodnocení ADVANCE-2.

Na základě anamnézy pacientů v populaci klinického hodnocení ADVANCE-3 a ADVANCE-2 (8464 pacientů) bylo zjištěno, že 46 % trpělo hypertenzí, 10 % hyperlipidémií, 9 % diabetem a 8 % ischemickou chorobou srdeční.

Apixaban vykazoval statisticky superiorní snížení primárního cílového parametru složeného ze všech VTE/úmrtí ze všech příčin a cílového parametru závažné VTE, složeného z proximální DVT, nefatální PE a úmrtím souvisejícím s VTE ve srovnání s enoxaparinem jak u náhrady kyčelního kloubu, tak kolenního kloubu (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky účinnosti z pivotních klinických hodnocení fáze III

Klinické hodnocení	**ADVANCE-3 (kyčel)**			**ADVANCE-2 (koleno)**		
Studijní léčba Dávka Trvání léčby	Apixaban 2,5 mg p.o. 2xdenně 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg s.c. 1xdenně 35 ± 3 d	p-hodnota	Apixaban 2,5 mg p.o. 2xdenně 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg s.c. 1xdenně 12 ± 2 d	p-hodnota
Celková VTE/úmrtí ze všech příčin						
Počet příhod/pacientů Výskyt příhod	27/1949 1,39%	74/1917 3,86%	< 0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	< 0,0001
Relativní riziko 95% CI	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Závažné VTE						
Počet příhod/pacientů Výskyt příhod	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%	0,0107	13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	0,0373
Relativní riziko 95% CI	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

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

Tabulka 6: Výsledky výskytu krvácení z pivotních klinických hodnocení fáze III*

	ADVANCE-3		**ADVANCE-2**	
	Apixaban 2,5 mg p.o 2xdenně 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg s.c. 1xdenně 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg p.o. 2xdenně 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg s.c. 1xdenně 12 ± 2 d
Všichni léčení	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Léčebné období [1]				
Závažné	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatální	0	0	0	0
Závažné + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Všechna	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Pooperační období [2]				
Závažné	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatální	0	0	0	0
Závažné + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Všechna	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

*Kritéria pro všechna krvácení zahrnovala krvácení v místě chirurgického výkonu
[1] Zahrnuje příhody, ke kterým došlo po první dávce enoxaparinu (před operací)
[2] Zahrnuje příhody, ke kterým došlo po první dávce apixabanu (po operaci)

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

Ve studii u pacientů s náhradou kolenního kloubu byly během plánované léčebné periody diagnostikovány 4 případy PE v rameni léčeném apixabanem oproti žádnému případu v rameni léčeném enoxaparinem. Toto vyšší číslo PE nelze vysvětlit.

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF)
V klinickém programu (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) bylo z celkového počtu 23 799 dospělých pacientů randomizováno 11 927 do skupiny apixabanu. Program měl za cíl prokázat účinnost a bezpečnost apixabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a jedním nebo několika z dalších rizikových faktorů, jako:

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

STUDIE ARISTOTLE
Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18 201 dospělých pacientů randomizováno do dvojitě slepé léčby apixabanem 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [4,7 %], viz bod 4.2) nebo warfarinem (cílový rozsah INR 2,0 - 3,0), střední doba expozice pacientů studijní léčivé látce byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrné $CHADS_2$ skóre činilo 2,1 a 18,9 % pacientů již prodělalo cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

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

Tabulka 7: Výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE

	Apixaban N = 9120 n (%/rok)	**Warfarin N = 9081 n (%/rok)**	**Poměr rizika (95% CI)**	**p-hodnota**
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Cévní mozková příhoda				
Ischemická nebo nespecifikovaná	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Hemoragická	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Systémová embolie	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem bylo střední procento doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apixaban prokázal snížení počtu cévních mozkových příhod a systémových embolií ve srování s warfarinem napříč různými úrovněmi centra TTR; uvnitř nejvyššího kvartilu TTR podle centra byla míra rizika pro apixaban vs. warfarin 0,73 (95% CI, 0.38; 1,40).

Hlavní sekundární cílové parametry závažného krvácení a úmrtí ze všech příčin byly testovány podle předem specifikované hierarchické strategie, aby byla ve studii pod kontrolou chyba 1. typu. Statisticky významná superiorita byla také dosažena u klíčových sekundárních cílových parametrů: jak závažného krvácení, tak úmrtí ze všech příčin (viz Tabulka 8). Se zlepšeným monitorováním INR se pozorované výhody apixabanu ve srovnání s warfarinem v souvislosti s úmrtím ze všech příčin zmenšily.

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

	Apixaban N = 9088 n (%/rok)	**Warfarin N = 9052 n (%/rok)**	**Poměr rizika (95% CI)**	**p-hodnota**
Výsledky krvácení				
Závažné*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Fatální	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniální	52 (0,33)	122 (0,80)		
Závažné + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Všechny	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Další ukazatele				
Úmrtí ze všech příčin	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Infarkt myokardu	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

* Závažné krvácení definováno podle kritérií International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
† Nezávažné, ale klinicky významné

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

Výsledky účinnosti pro předem specifikované podskupiny, včetně skóre $CHADS_2$, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, funkčního stavu ledvin, předchozí cévní mozkové příhody nebo TIA a diabetu byly konzistentní s primárními výsledky účinnosti pro celkovou populaci zkoumanou ve studii.

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

Výsledky závažného krvácení u předem specifikovaných podskupin, včetně skóre $CHADS_2$, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, funkčního stavu ledvin, předchozí cévní mozkové příhody nebo TIA a diabetu byly konzistentní s primárními výsledky účinnosti pro celkovou populaci zkoumanou ve studii.

Studie AVERROES
Ve studii AVERROES bylo celkem 5598 dospělých pacientů, které zkoušející považovali za nevhodné pro VKA, randomizováno k léčbě apixabanem 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů
[6,4 %], viz bod 4.2) nebo ASA. ASA byla podávána jednou denně v dávce 81 mg (64 %), 162 (26,9 %), 243 (2,1 %) nebo 324 mg (6,6 %) podle uvážení zkoušejícího. Pacienti byli vystaveni studijní léčivé látce po střední dobu 14 měsíců. Střední věk byl 69,9 let, střední skóre $CHADS_2$ bylo 2,0 a 13,6 % pacientů mělo předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Častými důvody nevhodnosti pro VKA terapii ve studii AVERROES byla nemožnost/nepravděpodobnost získání INR v požadovaných intervalech (42,6 %), pacient odmítl léčbu VKA (37,4 %), skóre $CHADS_2$ = 1 a lékař nedoporučil VKA (21,3 %), nebylo možno se

spolehnout, že pacient bude dodržovat instrukce pro léčivé přípravky obsahující VKA (15 %), a potíže/očekávané potíže při kontaktování pacienta v případě urgentní změny dávkování (11,7 %).

Studie AVERROES byla brzy ukončena na doporučení nezávislé Komise pro monitorování dat vzhledem k jasným důkazům o poklesu výskytu cévních mozkových příhod a systémových embolií s přijatelným bezpečnostním profilem.

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

Ve studii dosáhl apixaban statisticky významnou superioritu v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické, ischemické nebo nespecifikované) nebo systémové embolie (viz Tabulka 9) ve srovnání s ASA.

Tabulka 9: Klíčové výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES

	Apixaban N = 2807 n (%/rok)	**ASA N = 2791 n (%/rok)**	**Poměr rizika (95% CI)**	**p-hodnota**
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Cévní mozková příhoda				
ischemická nebo nespecifikovaná	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
hemoragická	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Systémová embolie	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie, MI nebo úmrtí z vaskulárních příčin*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Infarkt myokardu	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Úmrtí z vaskulárních příčin	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Úmrtí ze všech příčin	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Hodnoceno podle sekvenční testovací strategie, aby byla všude ve studii pod kontrolou chyba 1. typu

† Sekundární cílový parametr

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

Tabulka 10: Krvácivé příhody u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES	**Apixaban N = 2798 n (%/rok)**	**ASA N = 2780 n (%/rok)**	**Poměr rizika (95%CI)**	**p-hodnota**
Závažné*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Fatální, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniální,, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Závažné + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Všechna	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

* Závažné krvácení definováno podle kritérií International Sociaety on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

† Nezávažné, ale klinicky významné

Pacienti s NVAF a ACS a/nebo podstupující PCI

Otevřené, randomizované, kontrolované studii AUGUSTUS s uspořádáním 2 x 2 faktoriál zahrnovalo 4614 dospělých pacientů s NVAF, kteří měli ACS (43 %) a/nebo podstoupili PCI (56 %). Všichni pacienti dostávali základní terapii inhibitorem P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) předepsaným podle místní standardní péče.

Pacienti byli do 14 dnů od ACS a/nebo PCI randomizováni buď do skupiny s apixabanem 5 mg 2krát denně (2,5 mg 2krát denně, pokud byla splněna dvě nebo více kritérií pro snížení dávky; 4.2 % dostávalo nižší dávku), nebo do skupiny s VKA a buď s ASA (81 mg 1krát denně), nebo s placebem. Průměrný věk byl 69,9 let, 94 % randomizovaných pacientů mělo skóre CHA_2DS_2-VASc > 2 a 47 % mělo skóre HAS-BLED > 3. U pacientů randomizovaných do skupiny s VKA činil podíl doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2–3) 56 %, a to s 32 % doby pod hranicí INR 2 a 12 % nad hranicí INR 3.

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

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

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

Jiné účinky léčby byly vyhodnoceny jako sekundární cíle studie se složenými cílovými parametry. Ve srovnání apixabanu s VKA se složený cílový parametr úmrtí nebo opakované hospitalizace vyskytl u 541 (23,5 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 632 (27,4 %) pacientů v rameni s VKA. Složený cílový parametr úmrtí nebo ischemické příhody (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu či urgentní revaskularizace) se vyskytl u 170 (7,4 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 182 (7,9 %) pacientů v rameni s VKA.

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

Pacienti podstupující kardioverzi

Otevřené multicentrické studie EMANATE se účastnilo 1500 dospělých pacientů s NVAF, kteří byli plánováni ke kardioverzi. Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří buď nebyli dosud léčeni perorálními antikoagulancii, nebo jimi byli předléčeni méně než 48 hodin. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do skupiny s apixabanem nebo skupiny s heparinem a/nebo VKA pro prevenci kardiovaskulárních příhod. Po nejméně 5 dávkách apixabanu v dávkovacím režimu 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů (viz bod 4.2)) byla provedena elektrická a/nebo farmakologická kardioverze. Pokud byla kardioverze potřeba dříve, byla provedena po uplynutí nejméně 2 hodin od podání 10mg nasycovací jednorázové dávky (nebo 5mg nasycovací dávky u vybraných pacientů (viz bod 4.2)). Ve

skupině s apixabanem dostalo nasycovací dávku 342 pacientů (331 pacientů dostalo dávku 10 mg a 11 pacientů dostalo dávku 5 mg).

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

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

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

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

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

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

U pacientů randomizovaných k warfarinu činil střední procentuální podíl času v terapeutickém rozmezí (INR 2,0 - 3,0) 60,9. Apixaban prokázal snížení rekurentní symptomatické VTE nebo úmrtí s VTE souvisejících napříč různými úrovněmi TTR centra; v rámci nejvyššího kvartilu TTR podle centra byla míra relativního rizika pro apixaban vs. enoxaparin 0,79 (95% CI, 0,39; 1,61).

Studie prokázala, že apixaban nebyl horší než enoxaparin/warfarin v kombinovaném primárním cíli posuzované rekurentní symptomatické VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) nebo smrti spojené s VTE (viz Tabulka 11).

Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY

	Apixaban N = 2609 n (%)	**Enoxaparin/Warfarin N = 2635 n (%)**	**Relativní riziko (95% CI)**
VTE nebo smrt spojená s VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
Smrt spojená s VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE nebo smrt ze	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)

všech příčin			
VTE nebo smrt z KV příčin	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, smrt spojená s VTE, nebo závažné krvácení	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* Není horší než enoxaparin/warfarin (p-hodnota <0,0001)

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

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem bylo závažné krvácení. Ve studii měl apixaban v primárním cílovém parametru bezpečnosti statistickou superioritu nad enoxaparinem/warfarinem [relativní riziko 0,31, 95% interval spolehlivosti (0,17; 0,55), P-hodnota < 0,0001] (viz Tabulka 12).

Tabulka 12: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY

	Apixaban N = 2676 n (%)	**Enoxaparin/ Warfarin N = 2689 n (%)**	**Relativní riziko (95% CI)**
Závažné	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Závažné + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Malé	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Všechna	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

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

Studie AMPLIFY-EXT

Ve studii AMPLIFY-EXT bylo celkem 2 482 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem 2,5 mg dvakrát denně perorálně, apixabanem 5 mg dvakrát denně perorálně nebo placebem po dobu 12 měsíců po dokončení 6 až 12 měsíců počáteční antikoagulační léčby. Z nich se 836 pacientů (33,7 %) před zapojením do studie AMPLIFY-EXT zúčastnilo studie AMPLIFY. Střední věk byl 56,7 let a 91,7 % randomizovaných pacientů mělo ničím nevyvolané příhody VTE.

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

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY-EXT

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Relativní riziko (95% CI)**	
	2,5 mg (N = 840)	**5,0 mg (N = 813)**	**(N = 829)**	**Apix 2,5 mg vs. placebo**	**Apix 5,0 mg vs. placebo**

	n (%)				
Rekurentní VTE nebo smrt ze všech příčin	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40)¥	0,19 (0,11, 0,33)¥
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Smrt ze všech příčin	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentní VTE nebo smrt spojená s KV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Recurrent VTE or CV-related death	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Nefatální DVT†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Nefatální PE†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
Smrt spojená s VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

¥ p-hodnota < 0,0001
* U pacientů s více než jednou příhodou přispívající ke kombinovanému cílovému parametru byla hlášena pouze první příhoda (např. jestliže měl subjekt jak DVT, tak potom PE, byla hlášena pouze DVT)
† Jednotliví účastníci mohli mít více než jednu příhodu a být zastoupeni v obou klasifikacích

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

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem bylo závažné krvácení během období léčby. Ve studii se četnost výskytu závažného krvácení u obou dávek apixabanu statisticky nelišila od placeba. Mezi četností výskytu závažného a CRNM, nezávažného, a všech krvácení nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou apixabanem 2,5 mg dvakrát denně a skupinou léčenou placebem (viz Tabulka 14).

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

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

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

Pediatrická populace

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

Tabulka 15: Dávkování apixabanu ve studii PREVAPIX-ALL

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

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

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

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

SAXOPHONE byla otevřená multicentrická komparativní studie s randomizací v poměru 2:1 u pacientů ve věku od 28 dnů do < 18 let s vrozeným nebo získaným srdečním onemocněním, u kterých byla nutná antikoagulační léčba. Pacienti dostávali buď apixaban, nebo standardní tromboprofylaxi antagonistou vitamínu K nebo nízkomolekulárním heparinem. Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozic srovnatelných s expozicemi u dospělých, jimž byla podávána dávka 5 mg 2x denně (viz tabulka 16). Apixaban byl podáván ve formě tablety 5 mg, tablety 0,5 mg nebo perorálního roztoku o koncentraci 0,4 mg/ml. Průměrné trvání expozice v rameni s apixabanem bylo 331 dnů.

Tabulka 16: Dávkování apixabanu ve studii SAXOPHONE

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

Primární cílový parametr bezpečnosti, složený ukazatel pozitivně posouzeného závažného krvácení definovaného podle kritérií ISTH a CRNM krvácení, se vyskytl u 1 (0,8 %) ze 126 pacientů v rameni s apixabanem a u 3 (4,8 %) ze 62 pacientů v rameni se standardní léčbou. Sekundární cílové parametry bezpečnosti, pozitivně posouzená závažná krvácení, pozitivně posouzená CRNM krvácení a všechny pozitivně posouzené krvácivé příhody, měly napříč oběma léčebnými rameny podobnou incidenci. Sekundární cílový parametr bezpečnosti, vysazení léčivého přípravku z důvodu nežádoucí příhody, nesnášenlivosti nebo krvácení, byl hlášen u 7 (5,6 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 1 (1,6 %) pacienta v rameni se standardní léčbou. U žádného pacienta v kterémkoli léčebném rameni nedošlo k tromboembolické příhodě. V žádném z léčebných ramen nedošlo k úmrtí.

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií léčby venózních tromboembolických příhod 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 ≥ 25 mg je absorpce apixabanu omezena rozpuštěním a biologická dostupnost je snížena.

Parametry expozice apixabanu vykazují nízkou až střední variabilitu, která odráží intra- a interindividuální variabilitu o ~ 20 % CV a respektive ~ 30 % CV.

Expozice po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách rozmíchaných v 30 ml vody byla srovnatelná s expozicí po perorálním podání 2 celých 5mg tablet. Po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách s 30 g jablečného protlaku byla C_{max} a AUC o 21 % resp. 16 % nižší v porovnání s podáním 2 celých 5mg tablet. Snížení expozice se nepovažuje za klinicky významné.

Expozice po podání rozdrcené 5mg tablety apixabanu rozmíchané v 60 ml G5W a podané nazogastrickou sondou byla podobná expozici pozorované v jiných klinických studiích zahrnujících zdravé subjekty, kteří užili jednorázovou perorální dávku 5mg tablety apixabanu.

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

Pediatrická populace

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

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je u dospělých přibližně 87 %. Distribuční objem (Vss) 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, resp. přímá střevní exkrece.

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

U pediatrických pacientů má apixaban celkovou zdánlivou clearance přibližně 3,0 l/h.

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

Tabulka 17: Prahové hodnoty způsobilosti eGFR pro studii CV185325

Postnatální věk (pohlaví)	**Referenční rozsah GFR (ml/min/1,73 m^2)**	**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

*Práh 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^2, konvenční definici těžkého selhání ledvin u pacientů ve věku > 2 let.

Pediatričtí pacienti s glomerulární filtrací ≤ 55 ml/min/1,73 m^2 se studie CV185325 neúčastnili, i když pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m^2 BSA) byli způsobilí. Na základě údajů pro dospělé a omezených údajů u všech pediatrických pacientů léčených apixabanem není u pediatrických pacientů slehkou 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 jedné dávky a farmakodynamika apixabanu 5 mg nebyly u subjektů s jaterní nedostatečností změněny. Změny aktivity

proti faktoru Xa a INR byly mezi subjekty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými subjekty srovnatelné.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Pohlaví

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

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

Etnický původ a rasa

Výsledky ze studií fáze I neprokázaly znatelný rozdíl farmakokinetiky apixabanu u bělochů, asiatů, černochů/afroameričanů. Zjištění populační farmakokinetické analýzy u pacientů, kteří užívali apixaban, obecně odpovídaly výsledkům fáze I.

Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech týkajících se etnického původu a rasy nebyly u pediatrických pacientů hodnoceny.

Tělesná hmotnost

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

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

Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mannitol
Mikrokrystalická celulosa
Natrium-lauryl-sulfát
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:
Hypromelosa 2910/6
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktosy
Makrogol 3350
Triacetin
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al//PVC/PVDC blistry. Krabičky obsahují 10, 20, 60, 168 a 200 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

16/203/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 11. 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 12. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

07. 08. 2026