

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Apixaban Sandoz GmbH 5 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg apixabánu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 125 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ružové, podlhovasté, filmom obalené tablety, ktoré majú šírku 5,2 mm a dĺžku 10,3 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Dospelí

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (non-valvular atrial fibrillation - NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek  $\geq$  75 rokov; hypertenzia; diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhávanie (NYHA trieda  $\geq$  II).

Liečba hlbokaj venóznej trombózy (deep vein thrombosis, DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (hemodynamicky nestabilní pacienti s PE, pozri časť 4.4).

##### Pediatrická populácia

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF)

Odporúčaná dávka apixabánu je 5 mg užívaná perorálne dvakrát denne.

*Zníženie dávky*

U pacientov s NVAF a minimálne s dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek  $\geq 80$  rokov, telesná hmotnosť  $\leq 60$  kg alebo sérový kreatinín  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) je odporúčaná dávka apixabánu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne.

Liečba má pokračovať dlhodobo.

#### Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt) u dospelých

Odporúčaná dávka apixabánu na liečbu akútnej DVT a liečbu PE je 10 mg užívaných perorálne dvakrát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Na základe dostupných lekárskeho odporúčaní sa má krátke trvanie liečby (minimálne 3 mesiace) zakladať na prítomnosti dočasných rizikových faktorov (napr. chirurgický zákrok v nedávnej minulosti, trauma, imobilizácia).

Odporúčaná dávka apixabánu na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Ak sa indikuje na prevenciu rekurentnej DVT a PE, dávka 2,5 mg dvakrát denne sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby apixabánom dávkou 5 mg dvakrát denne alebo iným antikoagulantom, ako je to vyznačené v tabuľke 1 nižšie (pozri tiež časť 5.1).

**Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie (VTEt)**

	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
Liečba DVT alebo PE	10 mg dvakrát denne počas prvých 7 dní,	20 mg
	po ktorých nasleduje 5 mg dvakrát denne	10 mg
Prevencia rekurentnej DVT a/alebo PE po ukončení 6-mesačnej liečby pri DVT alebo PE	2,5 mg dvakrát denne	5 mg

Celkové trvanie liečby má byť individuálne nastavené po starostlivom zhodnotení prínosu liečby oproti riziku krvácania (pozri časť 4.4).

#### *Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov*

U pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov sa liečba apixabánom má začať po najmenej 5 dňoch úvodnej parenterálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 5.1).

U pediatrických pacientov je liečba apixabánom založená na dávkovaní podľa telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka apixabánu u pediatrických pacientov s hmotnosťou  $\geq 35$  kg je uvedená v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie na liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE u pediatrických pacientov s hmotnosťou  $\geq 35$  kg (po úvodnom parenterálnom antikoagulanciu)**

Telesná hmotnosť (kg)	1. až 7. deň		8. deň a neskôr	
	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
$\geq 35$	10 mg dvakrát denne	20 mg	5 mg dvakrát denne	10 mg

Liek Apixaban Sandoz GmbH nie je vhodný pre pediatrických pacientov s hmotnosťou nižšou ako 35 kg. Pre týchto pacientov si pozrite súhrn charakteristických vlastností lieku pre granulát apixabánu v kapsulách na otváranie a pre obalený granulát apixabánu vo vreckách.

Na základe usmernení k liečbe VTE pre pediatrickú populáciu musí byť trvanie celej liečby stanovené individuálne po dôkladnom posúdení prínosu liečby a rizika krvácania (pozri časť 4.4).

#### Vynechanie dávky u dospelých a pediatrických pacientov

Ak sa vynechá ranná dávka, má byť užitá ihneď ako sa na to spomenie, a môže sa užiť spolu s večernou dávkou. Vynechaná večerná dávka sa môže užiť len počas toho istého večera, pacient nesmie užiť dve dávky v nasledujúce ráno. V nasledujúci deň má pacient pokračovať v užívaní pravidelnej dávky dvakrát denne podľa odporúčania.

#### Zmena liečby

Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Apixaban Sandoz GmbH (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke (pozri časť 4.5). Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne.

#### Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na Apixaban Sandoz GmbH

Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Apixaban Sandoz GmbH sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba liekom Apixaban Sandoz GmbH sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný pomer (INR)  $< 2$ .

#### Zmena liečby z Apixabanu Sandoz GmbH na liečbu VKA

Pri zmene liečby z Apixabanu Sandoz GmbH na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní Apixabanu Sandoz GmbH minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súbežného podávania Apixabanu Sandoz GmbH s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou Apixabanu Sandoz GmbH. Súbežné podávanie Apixabanu Sandoz GmbH a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota  $INR \geq 2$ .

Pre pediatrických pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### Starší ľudia

VTET – Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

NVAF – Úprava dávky sa nevyžaduje, pokiaľ nevyhovuje kritériám pre zníženie dávky (pozri Zníženie dávky na začiatku časti 4.2).

#### Porucha funkcie obličiek

##### Dospelí pacienti

U dospelých pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú nasledujúce úpravy dávky:

- na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2);
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a u pacientov so sérovým kreatinínom  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l), čo súvisí s vekom  $\geq 80$  rokov alebo telesnou hmotnosťou  $\leq 60$  kg, je potrebné zníženie dávky (pozri vyššie podnadpis opisujúci Zníženie dávky). V neprítomnosti ostatných kritérií na zníženie dávky (vek, telesná hmotnosť) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Na dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15–29 ml/min) sa vzťahujú nasledujúce odporúčania (pozri časti 4.4 a 5.2):

- na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) sa má apixabán používať s opatnosťou;
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF, pacienti majú dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne.

U pacientov s klírensom kreatinínu  $< 15$  ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Na základe údajov od dospelých pacientov a obmedzených údajov od pediatrických pacientov (pozri časť 5.2), u pediatrických pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Apixabán sa neodporúča u pediatrických pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Apixaban Sandoz GmbH je kontraindikovaný u dospelých pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) sa má používať s opatnosťou. U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeneých enzýmov alanínaminotransferázy (ALT)/aspartátaminotransferázy (AST)  $> 2$  x ULN (ULN – upper limit of normal, horná hranica referenčného rozpätia) alebo celkového bilirubínu  $\geq 1,5$  x ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má apixabán u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby Apixabanom Sandoz GmbH sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

#### *Telesná hmotnosť*

VTET – Úprava dávky sa u dospelých nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

NVAF – Úprava dávky sa nevyžaduje, pokiaľ nevyhovuje kritériám pre zníženie dávky (pozri Zníženie dávky na začiatku časti 4.2).

Podávanie apixabánu pediatrickým pacientom je založené na režime s fixnou dávkou podľa telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

#### *Pohlavie*

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

#### *Pacienti podstupujúci katetrizačnú abláciu (NVAF)*

Pacienti môžu pokračovať v užívaní apixabánu, keď podstupujú katetrizačnú abláciu (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

#### *Pacienti podstupujúci kardioverziu*

Apixabán sa môže začať užívať alebo sa v jeho užívaní môže pokračovať u dospelých pacientov s NVAF, ktorí môžu vyžadovať kardioverziu.

U pacientov, ktorí predtým neužívali antikoagulačnú liečbu, sa má zvážiť vylúčenie ľavého atriálneho trombu použitím snímkami navádzaného prístupu (napr. transezofágová echokardiografia (TEE) alebo počítačový tomografický sken (CT)) priamo pred kardioverziou, v súlade so štandardnými terapeutickými postupmi.

U pacientov, ktorí začínajú s liečbou apixabánom, sa má podávať 5 mg dvakrát denne najmenej 2,5 dňa (5 jednotlivých dávok) pred kardioverziou, aby sa zabezpečila adekvátne antikoagulácia (pozri časť 5.1). Dávkovací režim sa má zredukovať na 2,5 mg apixabánu dvakrát denne najmenej 2,5 dňa (5 jednotlivých dávok), ak pacient splňa kritériá na zníženie dávky (pozri vyššie uvedené časti *Zníženie dávky* a *Porucha funkcie obličiek*).

Ak je kardioverzia nutná predtým, ako sa môže podať 5 dávok apixabánu, má sa podať 10 mg nasycovacia dávka a po nej 5 mg dvakrát denne. Ak pacient splňa kritériá na zníženie dávky (pozri vyššie časti *Zníženie dávky* a *Porucha funkcie obličiek*), dávkovací režim sa má redukovať na 5 mg nasycovaciu dávku, po ktorej nasleduje 2,5 mg dvakrát denne. Podanie nasycovacej dávky sa má realizovať najmenej 2 hodiny pred kardioverziou (pozri časť 5.1).

U všetkých pacientov podstupujúcich kardioverziu sa má pred kardioverziou overiť, či pacient užíval apixabán podľa predpisu. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby sa majú brať do úvahy štandardné terapeutické postupy pre antikoagulačnú liečbu u pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu.

*Pacienti s NVAF a akútnym koronárnym syndrómom (acute coronary syndrome, ACS) a/alebo perkutánnou koronárnou intervenciou (percutaneous coronary intervention, PCI)*

Existujú len obmedzené skúsenosti s liečbou apixabánom v odporúčanej dávke pre NVAF v kombinácii s protidoštičkovou liečbou u pacientov s ACS a/alebo u pacientov, ktorí podstúpili PCI po dosiahnutí hemostázy (pozri časti 4.4 a 5.1).

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Apixabanu Sandoz GmbH u pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov neboli stanovené pre iné indikácie ako liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE. K dispozícii nie sú žiadne údaje u novorodencov a pre iné indikácie (pozri aj časť 5.1). Preto sa Apixaban Sandoz GmbH neodporúča používať u novorodencov a u pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov na iné indikácie ako je liečba VTE a prevencia rekurentného VTE.

Bezpečnosť a účinnosť apixabánu u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli stanovené pre indikáciu prevencie tromboembolizmu.

V súčasnosti dostupné údaje o prevencii tromboembólie sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

*Spôsob podávania u dospelých a pediatrických pacientov*

Perorálne použitie

Apixaban Sandoz GmbH sa má prehltnúť a zapiť vodou, s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety Apixaban Sandoz GmbH rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5 % roztoku glukózy vo vode (G5W) alebo v jablkovom džúse alebo rozmiešať v jablkovom pyré a ihneď vypiť (pozri časť 5.2).

Alternatívne sa tablety Apixabanu Sandoz GmbH môžu rozdrviť a rozpustiť v 60 ml vody alebo G5W a ihneď podať cez nazogastrickú sondu (pozri časť 5.2).

Rozdrvené tablety Apixabanu Sandoz GmbH sú stabilné vo vode, G5W, jablkovom džúse a jablkovom pyré do 4 hodín.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne klinicky významné krvácanie.
- Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 5.2).

- Lézia alebo ochorenie, ak sa považuje za významný rizikový faktor závažného krvácania. To môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávnu intrakraniálnu hemorágiu, známe alebo suspektné ezofagové varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo významné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou napr. nefrakcionovaným heparínom (unfractionated heparin - UFH), heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparín atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxabán, dabigatran-etexilát atď.) okrem špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2), keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie priechodného centrálného žilového alebo arteriálneho katétra alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu atriálnej fibrilácie (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Riziko krvácania

Tak ako pri iných antikoagulanciách, aj pri podávaní apixabánu je potrebné pacientov pozorne sledovať kvôli prejavom krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania, sa odporúča opatrnosť. Ak sa objaví závažné krvácanie, podávanie apixabánu sa má prerušiť (pozri časti 4.8 a 4.9).

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu, napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon (pozri časť 5.1).

Pre dospelých je k dispozícii špecifické antidotum na zvrátenie farmakodynamického účinku apixabánu prostredníctvom jeho antagonizovania (andexanet alfa). Avšak jeho bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov neboli stanovené (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku andexanet alfa). Môže sa zväziť transfúzia čerstvej zmrazenej plazmy, podanie koncentrátov protrombínového komplexu (prothrombin complex concentrates, PCC) alebo rekombinantného faktora VIIa. S používaním 4-faktorových PCC produktov na zvrátenie krvácania u pediatrických a dospelých pacientov, ktorí dostali apixabán, však nie sú žiadne klinické skúsenosti.

##### Interakcia s inými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Súbežné používanie apixabánu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je nutná, ak sú pacienti súbežne liečení selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) alebo inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), alebo nesteroidovými antiflogistikami (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), vrátane kyseliny acetylsalicylovej.

Po chirurgickom zákroku sa neodporúča použiť iné inhibítory agregácie krvných doštičiek súbežne s apixabánom (pozri časť 4.5).

U pacientov s atriálnou fibriláciou a ochoreniami, ktoré si vyžadujú protidoštičkovú liečbu jedným alebo dvoma liečivami, sa majú starostlivo posúdiť potenciálne prínosy a potenciálne riziká pred kombinovaním tejto liečby s apixabánom.

V klinickej štúdiu u dospelých pacientov s atriálnou fibriláciou zvýšilo súbežné použitie ASA riziko

závažného krvácania pri apixabáne z 1,8% za rok na 3,4% za rok a zvýšilo riziko krvácania pri warfaríne z 2,7% za rok na 4,6% za rok. V tejto klinickej štúdií bolo obmedzené (2,1%) použitie súbežnej duálnej protidoštičkovej liečby (pozri časť 5.1).

Do klinickej štúdií boli zapojení pacienti s atriálnou fibriláciou a ACS a/alebo PCI, u ktorých bola plánovaná liečba inhibítorom P2Y12, s alebo bez ASA a perorálnou antikoagulačnou liečbou (buď apixabánom alebo VKA) na obdobie 6 mesiacov. Súbežné podávanie ASA zvýšilo riziko ISTH (International society of Thrombosis and Hemostasis; Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu) závažného krvácania alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania (Clinically Relevant Non-Major, CRNM) u pacientov liečených apixabánom zo 16,4% ročne na 33,1% ročne (pozri časť 5.1).

V klinickej štúdií u vysokorizikových pacientov po akútnom koronárnom syndróme bez atriálnej fibrilácie charakterizovaných viacerými srdcovými a nesrdcovými komorbiditami, ktorí dostávali ASA alebo kombináciu ASA a klopidogrelu, sa zaznamenalo významné zvýšenie rizika ISTH závažného krvácania pri apixabáne (5,13% za rok) v porovnaní s placebo (2,04% za rok).

V štúdií CV185325 sa nehlásili žiadne klinicky významné krvácajúce udalosti u 12 pediatrických pacientov súbežne liečených apixabánom a ASA  $\leq$  165 mg denne.

#### Použitie trombolýtik na liečbu akútnej ischemickej mozgovej príhody

S použitím trombolýtik na liečbu akútnej ischemickej mozgovej príhody u pacientov, ktorým sa podáva apixabán, existujú len veľmi obmedzené skúsenosti (pozri časť 4.5).

#### Pacienti s protetickými srdcovými chlopňami

Bezpečnosť a účinnosť apixabánu sa neskúmali u pacientov s protetickými srdcovými chlopňami s atriálnou fibriláciou alebo bez nej. Z tohto dôvodu sa u týchto pacientov použitie apixabánu neodporúča.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s protetickými srdcovými chlopňami. Použitie apixabánu sa preto neodporúča.

#### Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulačné (direct acting oral anticoagulants, DOAC), ako je apixabán, sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojití pozitívni (na lupus-antikoagulancium, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

#### Chirurgický zákrok a invazívne procedúry

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami so stredným alebo vysokým rizikom krvácania. To zahŕňa zákroky, pre ktoré nemožno vylúčiť pravdepodobnosť klinicky významného krvácania alebo pre ktoré by bolo riziko krvácania neprípustné.

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 24 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami s nízkym rizikom krvácania. To zahŕňa zákroky, pri ktorých sa očakáva akékoľvek minimálne alebo ľahko zvládnuteľné krvácanie v nekritických miestach.

Ak chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry nie je možné odložiť, je potrebná primeraná opatrnosť s prihliadnutím na zvýšené riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má zvážiť oproti naliehavosti zákroku.

Apixabán sa môže začať znovu užívať čo najskôr po invazívnej procedúre alebo chirurgickom zákroku

za podmienky, že to dovoľí klinický stav a ak je ustálená primeraná hemostáza (informácie o kardioverzii pozri časť 4.2).

U pacientov podstupujúcich katetrizačnú abláciu z dôvodu atriálnej fibrilácie sa nemusí prerušovať liečba apixabánom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

#### Dočasné prerušenie liečby

Prerušenie podávania antikoagulancií, vrátane apixabánu, pre aktívne krvácanie, elektívny chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry, vystavuje pacientov zvýšenému riziku trombózy. Prerušeniam liečby sa má zabrániť, a ak sa musí z akéhokoľvek dôvodu podávať antikoagulačná liečba apixabánom, dočasne prerušiť, liečba sa má čo najskôr znovu začať.

#### Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Pri použití neuraxiálnej anestézie (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálnej/epidurálnej punkcie sú pacienti liečení antitrombotikami na prevenciu trombembolických komplikácií vystavení riziku epidurálneho alebo spinálneho hematómu, čo môže viesť k dlhodobej alebo permanentnej paralýze. Riziko vzniku týchto udalostí sa môže zvýšiť pri zavedení epidurálnych katérov v pooperačnom období alebo pri súbežnom používaní liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Zavedené epidurálne alebo intratekálne katétre sa musia odstrániť minimálne 5 hodín pred prvou dávkou apixabánu. Riziko môže zvýšiť aj traumatizujúca alebo opakovaná epidurálna alebo spinálna punkcia. U pacientov je nutné často sledovať prejavy a príznaky neurologického poškodenia (napr. necitlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zaznamená neurologická porucha, je nevyhnutná urgentná diagnostika a liečba. Pred neuraxiálnou intervenciou má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorým sa má antikoagulačná liečba podať z dôvodu trombopropylaxie, zvážiť potenciálny prínos oproti riziku.

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s používaním apixabánu spolu so zavedenými intratekálnymi alebo epidurálnymi katétami. V prípade takejto potreby a vychádzajúc z farmakokinetických údajov, musí uplynúť interval 20 – 30 hodín (t. j. 2 x biologický polčas) medzi poslednou dávkou apixabánu a odstránením katétra a minimálne jedna dávka sa má vynechať pred odstránením katétra. Nasledujúca dávka apixabánu sa môže podať minimálne 5 hodín po odstránení katétra. Tak ako u všetkých nových antikoagulancií sú skúsenosti s neuraxiálnou blokádou obmedzené a preto sa odporúča veľká opatrnosť pri používaní apixabánu za prítomnosti neuraxiálnej blokády.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o načasovaní zavedenia alebo odstránenia neuraxiálneho katétra u pediatrických pacientov počas liečby apixabánom. V takých prípadoch prerušte liečbu apixabánom a zvážte krátkodobu pôsobiacu parenterálne antikoagulačnú liečbu.

#### Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo pľúcna embolektómia

Apixabán sa neodporúča ako alternatíva k nefrakcionovanému heparínu u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože sa bezpečnosť a účinnosť apixabánu v týchto klinických situáciách nestanovili.

#### Pacienti s aktívnou formou rakoviny

U pacientov s aktívnou formou rakoviny hrozí vysoké riziko venózne tromboembólie ako aj príhody spojené s krvácaním. Ak sa zvažuje apixabán na liečbu DVT alebo PE u pacientov s rakovinou, majú sa dôkladne zvážiť prínosy v porovnaní s rizikami (pozri tiež časť 4.3).

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

##### *Dospelí pacienti*

Obmedzené klinické údaje naznačujú, že plazmatické koncentrácie apixabánu sú zvýšené u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15–29 ml/min), ktorá môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. Na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) apixabán

používať s opatrnosťou u pacientov so závažnou poruchou funkciou obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF majú pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15–29 ml/min) a pacienti so sérovou hladinou kreatinínu  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) súvisiacou s vekom  $\geq 80$  rokov alebo telesnou hmotnosťou  $\leq 60$  kg dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

U pacientov s klírensom kreatinínu  $< 15$  ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu neexistujú žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Pediatrickí pacienti*

Pediatrickí pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neskúmali, a preto nemajú dostávať apixabán (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Starší pacienti

Zvyšujúci sa vek môže zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 5.2).

Tiež súbežné podávanie apixabánu s ASA u starších pacientov sa má používať opatrne z dôvodu potenciálne vyššieho rizika krvácania.

#### Telesná hmotnosť

U dospelých môže nízka telesná hmotnosť ( $< 60$  kg) zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 5.2).

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Apixabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) sa má používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov ALT/AST  $> 2$  x ULN alebo celkového bilirubínu  $\geq 1,5$  x ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má apixabán u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby apixabánom sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

#### Interakcia s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a P-glykoproteínu (P-gp)

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov súbežne užívajúcich systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir). Tieto liečivá môžu zvýšiť expozíciu apixabánu dvojnásobne (pozri časť 4.5), v prítomnosti ďalších faktorov, ktoré zvyšujú expozíciu apixabánu (napr. ťažká porucha funkcie obličiek), ešte viac.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

#### Interakcia s induktormi CYP3A4 a P-gp

Súbežné použitie apixabánu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže viesť k ~50% zníženiu expozície apixabánu. V klinickom skúšaní u pacientov s atriálnou fibriláciou sa pozorovala znížená účinnosť a

vyššie riziko krvácania v porovnaní so samotným podaním apixabánu, ak sa apixabán podával spolu so silnými induktormi CYP3A4 a zároveň P-gp.

Na pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a aj P-gp sa vzťahujú nasledujúce odporúčania (pozri časť 4.5):

- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a na prevenciu rekurentnej DVT a PE sa má apixabán používať s opatrnosťou;
- na liečbu DVT a liečbu PE sa apixabán nemá používať, pretože sa účinnosť môže znížiť.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

#### Laboratórne parametre

Parametre zrážavosti [napr. protrombínový čas (prothrombin time, PT), INR a aktivovaný čiastočný tromboplastínový čas (activated partial thromboplastin time, aPTT)] sú ovplyvnené tak, ako sa predpokladá podľa mechanizmu účinku apixabánu. Zmeny pozorované v týchto testoch zrážavosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú malé a podliehajú vysokému stupňu variability (pozri časť 5.1).

#### Informácie o pomocných látkach

Apixaban Sandoz GmbH obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie apixabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne), silným inhibítormi CYP3A4 a P-gp, viedlo ku dvojnásobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $C_{max}$  apixabánu.

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súbežne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir) (pozri časť 4.4).

Predpokladá sa, že liečivá, ktoré sa nepovažujú za silné inhibítory CYP3A4 ani P-gp (napr. amiodarón, klaritromycín, diltiazem, flukonazol, naproxén, chinidín, verapamil) zvyšujú plazmatickú koncentráciu apixabánu v menšom rozsahu. Nevyžaduje sa úprava dávky apixabánu, keď sa podáva súbežne s látkami, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp. Napríklad diltiazem (360 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibítor CYP3A4 a slabý inhibítor P-gp, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu  $C_{max}$ . Naproxén (jednorazová dávka 500 mg), inhibítor P-gp, ale nie inhibítor CYP3A4, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $C_{max}$  apixabánu. Klaritromycín (500 mg dvakrát denne), inhibítor P-gp a silný inhibítor CYP3A4, viedol k 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej  $C_{max}$  apixabánu.

#### Induktory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie apixabánu s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4 a P-gp, viedlo k približne 54% zníženiu priemernej AUC a 42% zníženiu priemernej  $C_{max}$  apixabánu. Súbežné používanie apixabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže tiež viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabánu. Pri súbežnej liečbe takýmito liekmi sa nevyžaduje úprava dávky apixabánu, avšak u pacientov užívajúcich

súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a P-gp sa má apixabán na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a na prevenciu rekurentnej DVT a PE používať s opatrnosťou. Apixabán sa neodporúča na liečbu DVT a PE u pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a P-gp, pretože sa účinnosť môže znížiť (pozri časť 4.4).

#### Antikoagulanciá, inhibítory agregácie trombocytov, SSRI/SNRI a NSAID

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná, s výnimkou špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby, keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na zachovanie otvoreného centrálného venózneho alebo arteriálneho katétra alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu atriálnej fibrilácie (pozri časť 4.3).

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (v jednorazovej dávke 40 mg) s apixabánom (v jednorazovej dávke 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa.

Keď sa apixabán podal súbežne s 325 mg ASA jedenkrát denne, farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie neboli zjavné.

Súbežné podanie apixabánu s klopidogrelom (75 mg jedenkrát denne) alebo s kombináciou 75 mg klopidogrelu a 162 mg ASA jedenkrát denne alebo s prasugrelom (60 mg, po ktorých nasledovalo 10 mg jedenkrát denne) v klinických štúdiách fázy I nevykazovalo významný vzostup v čase krvácania ani ďalšiu inhibíciu agregácie trombocytov v porovnaní s podaním protidoštičkových látok bez apixabánu. Vzostupy testov zrážavosti (PT, INR a aPTT) sa zhodovali s účinkami samotného apixabánu.

Naproxén (500 mg), inhibítor P-gp, spôsobil 1,5-násobné zvýšenie priemernej AUC a 1,6-násobné zvýšenie  $C_{max}$  apixabánu. Korešpondujúce zvýšenia v testoch zrážavosti sa pozorovali pri apixabáne. Nepozorovali sa zmeny v účinku naproxénu na agregáciu trombocytov indukovanú kyselinou arachidónovou a po súbežnom podaní apixabánu s naproxénom sa nepozorovalo predĺženie času krvácania.

Napriek týmto zisteniam sa môžu vyskytnúť osoby so silnejšou farmakodynamickou odpoveďou na súbežné podávanie protidoštičkových látok s apixabánom. Pri súbežnom podávaní apixabánu s SSRI/SNRI, NSAID, ASA a/alebo inhibítormi P2Y<sub>12</sub> je potrebná opatrnosť, pretože tieto lieky obvykle zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Skúsenosti so súbežným podávaním s inými inhibítormi agregácie trombocytov (ako sú antagonisti receptora GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrán alebo sulfinpyrazón) alebo trombolitikami sú obmedzené. Keďže takéto liečivá zvyšujú riziko krvácania, neodporúča sa súbežné podávanie týchto liekov s apixabánom (pozri časť 4.4).

V štúdií CV185325 sa nehlásili žiadne klinicky významné krvácavé udalosti u 12 pediatrických pacientov súbežne liečených apixabánom a ASA  $\leq$  165 mg denne.

#### Iné súbežné liečby

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie pri súbežnom podávaní apixabánu s atenololom alebo famotidínom. Súbežné podávanie 10 mg apixabánu so 100 mg atenololu nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku apixabánu. Po súbežnom podaní týchto dvoch liečiv bola priemerná AUC apixabánu nižšia o 15% a  $C_{max}$  nižšia o 18%, ako keď sa podali samostatne. Podanie 10 mg apixabánu so 40 mg famotidínu nemalo žiadny účinok na AUC alebo  $C_{max}$  apixabánu.

#### Účinok apixabánu na iné lieky

Štúdie *in vitro* preukázali, že apixabán nemá žiadny inhibičný účinok na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 alebo CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu\text{mol/l}$ ) a má slabý inhibičný účinok na aktivitu CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu\text{mol/l}$ ) pri koncentráciách, ktoré sú významne vyššie ako najvyššie plazmatické koncentrácie pozorované u pacientov. Apixabán neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentrácii do  $20 \mu\text{mol/l}$ . Preto sa neočakáva, že by apixabán ovplyvňoval metabolický klírens súbežne podaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami. Apixabán nie je významným inhibítorom P-gp.

V štúdiách so zdravými osobami (pozri nižšie), apixabán významne nemenil farmakokinetiku digoxínu, naproxénu alebo atenololu.

#### *Digoxín*

Súbežné podanie apixabánu (20 mg jedenkrát denne) a digoxínu (0,25 mg jedenkrát denne), substrátu P-gp, neovplyvnilo AUC alebo  $C_{\text{max}}$  digoxínu. Preto apixabán neinhibuje transport substrátu sprostredkovaného P-gp.

#### *Naproxén*

Súbežné podanie jednorazovej dávky apixabánu (10 mg) a naproxénu (500 mg), bežne používaného NSAID, nemalo žiadny účinok na AUC alebo  $C_{\text{max}}$  naproxénu.

#### *Atenolol*

Súbežné podanie jednorazovej dávky apixabánu (10 mg) a atenololu (100 mg), bežného betablokátora, nezmenilo farmakokinetiku atenololu.

#### Aktívne uhlie

Podanie aktívneho uhlia znižuje expozíciu apixabánu (pozri časť 4.9).

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa u pediatrických pacientov neuskutočnili.

Vyššie uvedené údaje o interakciách sa získali u dospelých a upozornenia uvedené v časti 4.4 sa majú brať do úvahy pre pediatrickú populáciu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití apixabánu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie, sa preferuje vyhnúť sa používaniu apixabánu počas gravidity.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa apixabán alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie apixabánu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčatá nemožno vylúčiť.

Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu apixabánom po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

Štúdie na zvieratách, ktorým sa podával apixabán, nepreukázali žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Apixaban Sandoz GmbH nemá žiadny, alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

U dospelých sa bezpečnosť apixabánu skúmala v 7 klinických štúdiách fázy III zahŕňajúcich viac ako 21 000 pacientov: viac ako 5 000 pacientov v štúdiách VTEp počas priemernej celkovej expozície 20 dní, viac ako 11 000 pacientov v štúdiách NVAF počas priemernej celkovej expozície 1,7 rokov a viac ako 4 000 pacientov v štúdiách liečby VTE (VTEt) počas priemernej celkovej expozície 221 dní (pozri časť 5.1).

Častými nežiaducimi reakciami boli krvácanie, kontúzia, epistaxa a hematóm (profil nežiaducich reakcií a frekvencie podľa indikácie, pozri v tabuľke 2).

V štúdiách NVAF bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 24,3% v štúdií apixabánu oproti warfarínu a 9,6% v štúdií s apixabánom oproti kyseline acetylsalicylovej. V štúdií apixabánu oproti warfarínu bol výskyt závažných ISTH krvácaní gastrointestinálneho traktu (zahŕňajúcich hornú časť GI, dolnú časť GI a rektálne krvácanie) pri apixabáne 0,76%/rok. Výskyt závažného intraokulárneho ISTH krvácania bol pri apixabáne 0,18%/rok.

V štúdiách VTEt bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 15,6% v štúdií apixabánu oproti enoxaparínu/warfarínu a 13,3% v štúdií apixabánu oproti placebo (pozri časť 5.1).

##### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie zoradené do skupín podľa orgánových systémov a podľa frekvencie vyjadrenej nasledujúcimi kategóriami: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov) u dospelých pre VTEp, NVAF a VTEt a u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do  $< 18$  rokov pre VTEt a prevenciu rekurentného VTE.

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 3 pre pediatrických pacientov sú odvodené zo štúdie CV185325, v ktorej dostávali apixabán na liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE.

**Tabuľka 3: Tabuľka nežiadúcich účinkov**

Trieda orgánových systémov	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>			
Anémia	Časté	Časté	Časté
Trombocytopenia	Menej časté	Časté	Časté
<i>Poruchy imunitného systému</i>			
Precitlivosť, alergický edém a anafylaxia	Menej časté	Menej časté	Časté <sup>‡</sup>
Pruritus	Menej časté	Menej časté*	Časté
Angioedém	Neznáme	Neznáme	Neznáme

<i>Poruchy nervového systému</i>			
Krvácanie do mozgu†	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy oka</i>			
Krvácanie do oka (vrátane spojovkového krvácania)	Časté	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy ciev</i>			
Krvácanie, hematómy	Časté	Časté	Časté
Hypotenzia (vrátane procedurálnej hypotenzie)	Časté	Menej časté	Časté
Intraabdominálne krvácanie	Menej časté	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>			
Epistaxa	Časté	Časté	Veľmi časté
Hemoptýza	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Krvácanie do respiračného traktu	Zriedkavé	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>			
Nauzea	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté	Neznáme
Hemoroidálne krvácanie	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Krvácanie z úst	Menej časté	Časté	Neznáme
Hematochézia	Menej časté	Menej časté	Časté
Rektálne krvácanie, gingiválne krvácanie	Časté	Časté	Časté
Retroperitoneálne krvácanie	Zriedkavé	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>			
Abnormálny test funkcií pečene, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšený bilirubín v krvi	Menej časté	Menej časté	Časté
Zvýšená gamaglutamyltransferáza	Časté	Časté	Neznáme
Zvýšená alanínaminotransferáza	Menej časté	Časté	Časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>			
Kožná vyrážka	Menej časté	Časté	Časté
Alopécia	Menej časté	Menej časté	Časté
Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Neznáme
Kožná vaskulitída	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			
Krvácanie do svalov	Zriedkavé	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			
Hematúria	Časté	Časté	Časté
Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			
Abnormálne vaginálne krvácanie, urogenitálne krvácanie	Menej časté	Časté	Veľmi časté§
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>			
Krvácanie v mieste aplikácie	Menej časté	Menej časté	Neznáme
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>			

Pozitívny test na okultné krvácanie	Menej časté	Menej časté	Neznáme
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>			
Kontúzia	Časté	Časté	Časté
Hemorágia po zákroku (vrátane postprocedurálneho hematómu, krvácania z rán, hematómu v mieste prepichnutia cievy a krvácanie v mieste zavedenia katétra), sekrécia z rany, krvácanie v mieste incízie (vrátane hematómu v mieste incízie), operačná hemorágia	Menej časté	Menej časté	Časté
Traumatická hemorágia	Menej časté	Menej časté	Neznáme

\* V štúdiu CV185057 (dlhodobá prevencia VTE) sa nevyskytol generalizovaný pruritus

† Termín „krvácanie do mozgu“ zahŕňa všetky intrakraniálne alebo intraspínálne krvácania (napr. hemoragickú cievnu mozgovú príhodu alebo krvácanie do oblasti putamenu či mozočku, vnútrokomorové alebo subdurálne krvácania).

‡ Zahŕňa anafylaktickú reakciu, precitlivosť na liek a precitlivosť.

§ Zahŕňa silné menštruálne krvácanie, krvácanie medzi menštruáciami a vaginálne krvácanie.

Použitie apixabánu sa môže spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, ktoré môže vyústiť do posthemoragickej anémie. Prejavy, príznaky a závažnosť sa budú líšiť podľa miesta a stupňa lokality alebo rozsahu krvácania (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť apixabánu sa skúmala v 1 klinickej štúdiu fázy I a 3 klinických štúdiách fázy II/III zahŕňajúcich 970 pacientov. Z týchto pacientov 568 dostalo jednu alebo viacero dávok apixabánu pri priemernej celkovej expozícii 1, 24, 331 a 80 dní v tomto poradí (pozri časť 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabánu zodpovedajúce telesnej hmotnosti a liekovú formu zodpovedajúcu ich veku.

Celkovo bol bezpečnostný profil apixabánu u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do <18 rokov podobný bezpečnostnému profilu u dospelých a vo všeobecnosti bol konzistentný v rámci rôznych pediatrických vekových skupín.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pediatrických pacientov boli epistaxa a abnormálne vaginálne krvácanie (pozri tabuľku 3, profil nežiaducich reakcií a ich frekvencie podľa indikácie).

U pediatrických pacientov boli epistaxa (veľmi časté), abnormálne vaginálne krvácanie (veľmi časté), precitlivosť a anafylaxia (časté), pruritus (časté), hypotenzia (časté), hematochézia (časté), zvýšená aspartátaminotransferáza (časté), alopecia (časté) a hemorágia po zákroku (časté) hlásené častejšie v porovnaní s dospelými liečenými apixabánom, ale spadali do rovnakej kategórie podľa frekvencie ako u pediatrických pacientov v rámci štandardnej zdravotnej starostlivosti. Jedinou výnimkou bolo abnormálne vaginálne krvácanie, ktoré sa v rámci štandardnej zdravotnej starostlivosti hlásilo ako časté. Vo všetkých prípadoch okrem jedného boli hlásené zvýšené pečeňové transaminázy u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú chemoterapiu na základnú malignitu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie apixabánom môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. V prípade komplikácií spôsobených krvácaním sa musí liečba ukončiť a vyšetriť zdroj krvácania. Je potrebné zvážiť začatie vhodnej liečby, napr. chirurgickej hemostázy, transfúzie čerstvej zmrazenej plazmy alebo podávania látky na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných klinických štúdiách sa u zdravých dospelých osôb, ktorým sa podával apixabán perorálne v dávkach do 50 mg denne počas 3–7 dní (25 mg dvakrát denne (BID) počas 7 dní alebo 50 mg jedenkrát denne (OD) počas 3 dni), neprejavili žiadne klinicky významné nežiaduce účinky.

U zdravých dospelých osôb znížilo podanie aktívneho uhlia 2 a 6 hodín po požití 20 mg dávky apixabánu priemernú AUC apixabánu o 50% a 27%, v uvedenom poradí, a nemalo žiadny vplyv na  $C_{max}$ . Keď bolo aktívne uhlie podané 2 a 6 hodín po apixabáne, priemerný polčas apixabánu klesol z 13,4 hodín, kedy sa apixabán podal samostatne, na 5,3 hodín a 4,9 hodín v uvedenom poradí. Podávanie aktívneho uhlia môže byť teda užitočné pri zvládaní predávkovania apixabánom alebo náhodného požitia.

Hemodialýza znížila AUC apixabánu o 14 % u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end-stage renal disease, ESRD), keď sa podala jednorazová dávka apixabánu 5 mg perorálne. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania apixabánom.

V situáciách, v ktorých je kvôli život ohrozujúcemu alebo nekontrolovanému krvácaniu potrebné zvrátenie antikoagulácie, je pre dospelých k dispozícii špecifické antidotum na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (andexanet alfa) (pozri časť 4.4). Možno zvážiť aj podanie koncentrátov protrombínového komplexu (prothrombin complex concentrates, PCCs) alebo rekombinantného faktora VIIa. Zrušenie farmakodynamických účinkov apixabánu preukázané zmenami v teste na tvorbu trombínu bolo zrejmé na konci infúzie a začiatkové hodnoty boli dosiahnuté v priebehu 4 hodín po začatí 30 minútovej infúzie 4-faktorového PCC u zdravých osôb. Nie sú však žiadne klinické skúsenosti s použitím 4-faktorových PCCs na zastavenie krvácania u jednotlivcov, ktorí dostali apixabán. V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s použitím rekombinantného faktora VIIa u osôb užívajúcich apixabán. Môže sa zvážiť opätovné dávkovanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšenia krvácania.

Špecifické antidotum na zvrátenie farmakodynamického účinku apixabánu prostredníctvom jeho antagonizovania (andexanet alfa) sa v pediatrickej populácii nestanovilo (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre andexanet alfa). Môže sa zvážiť aj transfúzia čerstvej zmrazenej plazmy alebo podanie PCC alebo rekombinantného faktora VIIa.

V závislosti na lokálnej dostupnosti sa v prípade rozsiahleho krvácania môže zvážiť konzultácia experta na koaguláciu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa, ATC kód: B01AF02

#### Mechanizmus účinku

Apixabán je silný, perorálny, reverzibilný, priamy a vysoko selektívny inhibítor faktora Xa. Pre svoju antitrombotickú aktivitu si nevyžaduje antitrombín III. Apixabán inhibuje voľný a na krvnú zrazeninu viazaný faktor Xa a aktivitu protrombinázy. Apixabán nemá žiadne priame účinky na agregáciu trombocytov, ale nepriamo inhibuje agregáciu trombocytov vyvolanú trombínom. Inhibíciou faktora

Xa apixabán zabraňuje tvorbe trombínu a vzniku trombu. Predklinické štúdie s apixabánom na zvieratách preukázali antitrombotický účinok v prevencii arteriálnej a venózne trombózy v dávkach, ktoré zachovávajú (umožňujú) hemostázu.

#### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabánu reflektujú mechanizmus účinku (inhibícia FXa). V dôsledku inhibície FXa apixabán predlžuje testy zrážavosti, ako protrombínový čas (PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). U dospelých sú zmeny pozorované v týchto testoch zrážavosti v očakávaných terapeutických dávkach malé a podliehajú vysokému stupňu variability. Neodporúčajú sa na hodnotenie farmakodynamických účinkov apixabánu. V teste na tvorbu trombínu znížil apixabán potenciál endogénneho trombínu, mieru tvorby trombínu v ľudskej plazme.

Apixabán vykazuje aj anti-faktorovú Xa aktivitu (AXA), čo je zrejmé zo zníženia enzýmovej aktivity faktora Xa v mnohých komerčných súpravách anti-faktora Xa, avšak výsledky medzi jednotlivými súpravami sa líšia. Údaje z klinických štúdií u dospelých sú dostupné len z chromogénneho testu Rotachrom® Heparin. Anti-faktorová Xa aktivita vykazuje blízky priamy lineárny vzťah s plazmatickou koncentráciou apixabánu, s maximálnymi hodnotami v čase maximálnych koncentrácií apixabánu v plazme. Vzťah medzi plazmatickými koncentraciami apixabánu a anti-faktorovou Xa aktivitou je približne lineárny v širokom rozpätí dávkovania apixabánu. Výsledky z pediatrických štúdií s apixabánom indikujú, že lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a AXA je konzistentný s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých. To podporuje dokumentovaný mechanizmus účinku apixabánu ako selektívneho inhibítora FXa.

Tabuľka 4 zobrazuje očakávanú expozíciu v rovnovážnom stave a anti-faktorovú Xa aktivitu pre každú indikáciu u dospelých. U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení užívajúcich apixabán na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie, výsledky ukazujú menej ako 1,7-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni. U pacientov užívajúcich apixabán na liečbu DVT a PE alebo na prevenciu rekurentnej DVT a PE výsledky ukazujú menej ako 2,2-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni.

**Tabuľka 4: Očakávaná expozícia apixabánu v rovnovážnom stave a anti-faktorová Xa aktivita**

	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apix. anti-faktorová Xa aktivita, max. (IU/ml)</b>	<b>Apix. anti-faktorová Xa aktivita, min. (IU/ml)</b>
	Medián [5., 95. percentil]			
<i>Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie: NVAf</i>				
2,5 mg dvakrát denne*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dvakrát denne	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt)</i>				
2,5 mg dvakrát denne	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dvakrát denne	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dvakrát denne	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

\* Populácia s upravenou dávkou, ktorá je založená na 2 z 3 kritérií zníženia dávky v štúdiu ARISTOTLE.

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu (napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon).

#### Pediatrická populácia

Pediatrické štúdie s apixabánom využívali kvapalnú anti-Xa apixabánový test STA<sup>®</sup>. Výsledky z týchto štúdií indikujú, že lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a anti-faktorovou Xa aktivitou (AXA) je konzistentný s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých. To podporuje dokumentovaný mechanizmus účinku apixabánu ako selektívneho inhibítora FXa.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 9 až  $\geq 35$  kg v štúdiu CV185155 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt  $C_{\min ss}$  30,3 (22) ng/ml a  $C_{\max ss}$  80,8 (16,8) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA s použitím pediatrického dávkovacieho režimu boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 6 až  $\geq 35$  kg v štúdiu CV185362 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 67,1 (30,2) ng/ml do 213 (41,7) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt  $C_{\min ss}$  71,3 (61,3) ng/ml a  $C_{\max ss}$  230 (39,5) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA s použitím pediatrického dávkovacieho režimu boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 6 až  $\geq 35$  kg v štúdiu CV185325 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 47,1 (57,2) ng/ml do 146 (40,2) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt  $C_{\min ss}$  50 (54,5) ng/ml a  $C_{\max ss}$  144 (36,9) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA s použitím pediatrického dávkovacieho režimu boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

Predpokladaná expozícia v ustálenom stave a anti-faktorová Xa aktivita pre pediatrické štúdie naznačujú, že fluktuácia koncentrácií apixabánu od maximálnych po minimálne v ustálenom stave a úrovne AXA boli približne 3-násobné (min., max.: 2,65 – 3,22) v celkovej populácii.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF)

Celkovo 23 799 dospelých pacientov bolo randomizovaných do klinického programu (ARISTOTLE: porovnanie apixabánu a warfarínu, AVERROES: porovnanie apixabánu a ASA) zahŕňajúc 11 927 pacientov randomizovaných na apixabán. Program bol navrhnutý na preukázanie účinnosti a bezpečnosti apixabánu na prevenciu mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF) a s jedným alebo viacerými ďalšími rizikovými faktormi, ako:

- predchádzajúca cievna mozgová príhoda alebo prechodný ischemický atak (TIA)
- vek  $\geq 75$  rokov
- hypertenzia
- diabetes mellitus
- symptomatické srdcové zlyhávanie (NYHA trieda  $\geq$  II)

**Štúdia ARISTOTLE**

V štúdiu ARISTOTLE bolo celkovo 18 201 dospelých pacientov randomizovaných na dvojito zaslepenú liečbu apixabánom v dávke 5 mg dvakrát denne (alebo 2,5 mg dvakrát denne u vybraných pacientov [4,7%], pozri časť 4.2) alebo warfarínom (cieľový rozsah INR 2,0–3,0). Pacienti boli v štúdiu vystavení skúmanému liečivu v priemere 20 mesiacov. Priemerný vek bol 69,1 rokov, priemerné CHADS<sub>2</sub> skóre bolo 2,1 a 18,9% pacientov malo v minulosti cievnú mozgovú príhodu alebo TIA.

Apixabán v štúdiu dosiahol štatisticky významnú prevahu v primárnom koncovom ukazovateli prevencie mozgovej príhody (hemoragickej alebo ischemickej) a systémovej embólie (pozri tabuľku 5) v porovnaní s warfarínom.

**Tabuľka 5: Výsledky účinnosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdiu ARISTOTLE**

	<b>Apixabán</b> N=9 120 n (%/rok)	<b>Warfarín</b> N=9 081 n (%/rok)	<b>Pomer rizika</b> (95% IS)	<b>p-hodnota</b>
Cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Cievna mozgová príhoda				
Ischemická alebo nešpecifická	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 embólia	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Medián percenta času, kedy boli pacienti randomizovaní na warfarín v terapeutickom rozsahu (TTR) (INR 2-3), bol 66%.

Apixabán preukázal zníženie cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie v porovnaní s warfarínom naprieč rôznymi úrovňami TTR podľa centier; v rámci najvyššieho kvartilu TTR podľa centier bol pomer rizika pre apixabán oproti warfarínu 0,73 (95% IS; 0,38; 1,40).

Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele závažného krvácania a úmrtia z akejkoľvek príčiny sa testovali pomocou vopred špecifikovanej hierarchickej testovacej stratégie na kontrolu celkovej chyby typu I v klinickom skúšaní. Štatisticky významná prevaha sa tiež dosiahla v kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch závažného krvácania a tiež v úmrtí z akejkoľvek príčiny (pozri tabuľku 6). Pri zlepšenom sledovaní INR sa znížili pozorované benefity apixabánu v porovnaní s warfarínom týkajúce sa úmrtia z akejkoľvek príčiny.

**Tabuľka 6: Sekundárne koncové ukazovatele u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdiu ARISTOTLE**

	<b>Apixabán</b> N=9 088 n (%/rok)	<b>Warfarín</b> N=9 052 n (%/rok)	<b>Pomer rizika</b> (95% IS)	<b>p-hodnota</b>
<b>Výsledky krvácania</b>				
Závažné*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatálne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniálne	52 (0,33)	122 (0,80)		
Závažné + CRNM <sup>†</sup>	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Všetky	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
<b>Iné koncové ukazovatele</b>				
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	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 krvácanie definované podľa kritérií Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu

(International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH).

† Klinicky relevantné, nezávažné

Celková miera prerušenia z dôvodu nežiaducich reakcií v štúdií ARISTOTLE bola 1,8% pre apixabán a 2,6 % pre warfarín.

Výsledky účinnosti pre vopred špecifikované podskupiny, vrátane CHADS<sub>2</sub> skóre, veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu funkcie obličiek, predchádzajúcej mozgovej príhody alebo TIA a diabetu, boli zhodné s primárnymi výsledkami účinnosti pre celkovú populáciu skúmanú v klinickom skúšaní.

Incidencia ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) definovaných závažných gastrointestinálnych krvácaní (vrátane krvácania do horného GI traktu, do dolného GI traktu a rektálneho krvácania) bolo 0,76%/rok na apixabáne a 0,86%/ rok na warfaríne.

Výsledky závažného krvácania pre vopred špecifikované podskupiny, vrátane CHADS<sub>2</sub> skóre, veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu funkcie obličiek, predchádzajúcej mozgovej príhody alebo TIA a diabetu, boli zhodné s výsledkami pre celkovú populáciu skúmanú v klinickom skúšaní.

### Štúdia AVERROES

V štúdií AVERROES bolo randomizovaných celkovo 5 598 dospelých pacientov, považovaných skúšajúcimi za nevhodných pre VKA, na liečbu s apixabánom v dávke 5 mg dvakrát denne (alebo 2,5 mg dvakrát denne u vybraných pacientov [6,4%], pozri časť 4.2) alebo ASA. ASA sa podávala jedenkrát denne v dávke 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) alebo 324 mg (6,6%) podľa uváženia skúšajúceho. Pacienti boli vystavení skúmanému liečivu v priemere 14 mesiacov. Priemerný vek bol 69,9 rokov, priemerné CHADS<sub>2</sub> skóre bolo 2,0 a 13,6% pacientov malo v minulosti mozgovú príhodu alebo TIA.

Časté dôvody nevhodnosti pre liečbu VKA v štúdií AVERROES zahŕňali neschopnosť/neppravdepodobnosť dosiahnutia INR v požadovaných intervaloch (42,6%), pacient odmietol liečbu s VKA (37,4%), CHADS<sub>2</sub> skóre=1 a lekár neodporučil VKA (21,3%), na pacienta sa nedalo spoľahnúť, že bude užívať liek VKA podľa predpisu (15,0%) a náročnosť/očakávaná náročnosť kontaktovania pacienta v prípade urgentnej zmeny dávky (11,7%).

Štúdia AVERROES bola ukončená predčasne na základe odporúčania nezávislého Výboru pre monitorovanie údajov z dôvodu jasného dôkazu zníženia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie s prijateľným bezpečnostným profilom.

Celková miera prerušenia z dôvodu nežiaducich reakcií v štúdií AVERROES bola 1,5% pre apixabán a 1,3% pre ASA.

V štúdií dosiahol apixabán štatisticky významnú prevahu v primárnom koncovom ukazovateli prevencie cievnej mozgovej príhody (hemoragickej, ischemickej alebo nešpecifikovanej) alebo systémovej embólie (pozri tabuľku 7) v porovnaní s ASA.

**Tabuľka 7: Kľúčové výsledky účinnosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdií AVERROES**

	<b>Apixabán</b> N=2 807 n (%/rok)	<b>ASA</b> N=2 791 n (%/rok)	<b>Pomer rizika</b> (95% IS)	<b>p- hodnota</b>
Cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Cievna mozgová príhoda				
Ischemická alebo nešpecifická	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)	
Systemová embólia	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Cievna mozgová príhoda, systémová embólia, IM alebo vaskulárne úmrtie*†	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)	
Vaskulárne úmrtie	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Úmrtie z akejkoľvek príčiny†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\* Hodnotené sekvenčnou testovacou stratégiou navrhnutou na kontrolu celkovej chyby typu I v klinickom skúšaní

† Sekundárny koncový ukazovateľ.

V incidencii závažného krvácania sa nezistil žiadny štatisticky významný rozdiel medzi apixabánom a ASA (pozri tabuľku 8).

**Tabuľka 8: Krvácavé udalosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdiu AVERROES**

	<b>Apixabán N=2 798 n (%/rok)</b>	<b>ASA N=2 780 n (%/rok)</b>	<b>Pomer rizika (95% IS)</b>	<b>p- hodnota</b>
Závažné*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatálne, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniálne, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Závažné + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Všetky	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\* Závažné krvácanie definované podľa kritérií Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (ISTH).

† Klinicky relevantné, nežávažné

#### Pacienti s NVAF s ACS a/alebo podstupujúci PCI

Do štúdie AUGUSTUS, otvorenej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie s 2x2 faktoriálnym dizajnovým skúšaním sa zapojilo 4 614 dospelých pacientov s NVAF, ktorí mali ACS (43%) a/alebo podstúpili PCI (56%). Všetci pacienti dostávali základnú liečbu s inhibítorom P2Y12 (klopidogrel: 90,3%) predpísanú podľa lokálnych štandardných terapeutických postupov.

Do 14 dní po ACS a/alebo PCI boli pacienti randomizovaní buď do skupiny s apixabánom 5 mg dvakrát denne (2,5 mg dvakrát denne, ak boli splnené dve alebo viaceré kritériá na zníženie dávky; 4,2% dostávalo nižšiu dávku), alebo do skupiny s VKA, ktorým bola podávaná buď ASA (81 mg jedenkrát denne) alebo placebo. Priemerný vek bol 69,9 roka, 94% randomizovaných pacientov malo skóre CHA2DS2-VASc > 2 a 47% malo skóre HAS-BLED > 3. U pacientov, ktorí boli randomizovaní na VKA, bol podiel času v terapeutickom rozsahu (TTR) (INR 2-3) 56%, s 32 % času pod TTR a 12% času nad TTR.

Primárnym cieľom štúdie AUGUSTUS bolo vyhodnotiť bezpečnosť, pričom primárnym koncovým ukazovateľom bolo ISTH závažné krvácanie alebo CRNM krvácanie. Pri porovnaní apixabánu oproti VKA došlo k primárnemu bezpečnostnému koncovému ukazovateľu ISTH závažného alebo CRNM krvácania v 6. mesiaci u 241 (10,5 %) pacientov v apixabánovej skupine a u 332 (14,7 %) pacientov vo VKA skupine (HR=0,69, 95% IS: 0,58, 0,82; 2-stranné p < 0,0001 pre non-inferioritu a p < 0,0001 pre superioritu). Pre VKA ďalšie analýzy využívajúce podskupiny podľa TTR dokázali, že najvyššia miera krvácania sa spája s najnižším kvartilom TTR. Miera krvácania bola podobná medzi apixabánom a najvyšším kvartilom TTR.

Pri porovnaní ASA oproti placebo došlo k primárnemu bezpečnostnému koncovému ukazovateľu ISTH závažného alebo CRNM krvácania v 6. mesiaci u 367 (16,1%) pacientov v ASA skupine a u 204 (9,0%) pacientov v placebo skupine (HR=1,88, 95% IS: 1,58, 2,23; dvojstranné p < 0,0001).

Konkrétne u pacientov liečených apixabánom došlo k závažnému krvácaniu alebo k CRNM krvácaniu u 157 (13,7%) pacientov v ASA skupine a u 84 (7,4%) pacientov v placebo skupine. U pacientov liečených VKA došlo k závažnému alebo CRNM krvácaniu u 208 (18,5%) pacientov v ASA skupine a u 122 (10,8%) pacientov v placebo skupine.

Ďalšie účinky liečby sa vyhodnocovali ako sekundárny cieľ štúdie so zloženými koncovými ukazovateľmi.

Pri porovnaní apixabánu oproti VKA došlo k zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo opakovanej hospitalizácie u 541 (23,5%) pacientov v apixabánovej skupine a u 632 (27,4%) pacientov vo VKA skupine. K zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo ischemickej udalosti (mozgová príhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu alebo urgentná revaskularizácia) došlo u 170 (7,4%) pacientov v apixabánovej skupine a u 182 (7,9%) pacientov vo VKA skupine.

Pri porovnaní ASA oproti placebo došlo k zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo opakovanej hospitalizácie u 604 (26,2%) pacientov v ASA skupine a u 569 (24,7%) pacientov v placebo skupine. K zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo ischemickej udalosti (mozgová príhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu alebo urgentná revaskularizácia) došlo u 163 (7,1%) pacientov v ASA skupine a u 189 (8,2%) pacientov v placebo skupine.

#### Pacienti podstupujúci kardioverziu

Do štúdie EMANATE, otvorenej, multicentrickej štúdie, bolo zapojených 1 500 dospelých pacientov, ktorí predtým buď neužívali perorálnu antikoagulačnú liečbu, alebo sa ňou liečili menej ako 48 hodín, a u ktorých bola plánovaná kardioverzia z dôvodu NVAF. Pacienti sa v pomere 1:1 randomizovali na apixabán alebo na heparín a/alebo VKA na prevenciu kardiovaskulárnych príhod. Elektrická a/alebo farmakologická kardioverzia sa uskutočňovala po najmenej 5 dávkach apixabánu 5 mg dvakrát denne (alebo 2,5 mg dvakrát denne u vybraných pacientov (pozri časť 4.2)) alebo najmenej 2 hodiny po 10 mg nasycovacej dávke (alebo 5 mg nasycovacej dávke u vybraných pacientov (pozri časť 4.2)), ak bola potrebná skoršia kardioverzia. V skupine s apixabánom dostalo nasycovaciu dávku 342 pacientov (331 pacientov dostalo 10 mg dávku a 11 pacientov dostalo 5 mg dávku).

V skupine s apixabánom (n=753) nedošlo k žiadnej cievnej mozgovej príhode (0%) a ku 6 (0,80%) cievnyim mozgovým príhodám došlo v skupine s heparínom a/alebo VKA (n=747; RR 0,00, 95% IS 0,00; 0,64). K úmrtiu z akejkoľvek príčiny došlo u 2 pacientov (0,27%) v skupine s apixabánom a u 1 pacienta (0,13%) v skupine s heparínom a/alebo VKA. Neboli hlásené žiadne systémové embolické príhody.

V skupine s apixabánom došlo u 3 pacientov (0,41%) k príhodám závažného krvácania a u 11 (1,50%) pacientov k príhodám klinicky významného nezávažného (clinically relevant non-major, CRNM) krvácania, v porovnaní so 6 pacientmi (0,83%), u ktorých došlo k príhodám závažného krvácania, a 13 pacientmi (1,80%), u ktorých došlo k príhodám klinicky významného nezávažného (clinically relevant non-major, CRNM) krvácania, v skupine s heparínom a/alebo VKA.

Táto prieskumná štúdia dokázala porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť liečebnej skupiny s apixabánom a liečebnej skupiny s heparínom a/alebo VKA v podmienkach kardioverzie.

#### Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt)

Klinický program pre dospelých (AMPLIFY: apixabán oproti enoxaparínu/warfarínu, AMPLIFY-EXT: apixabán oproti placebo) bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť a bezpečnosť apixabánu v liečbe DVT a/alebo PE (AMPLIFY) a predĺženej terapie na prevenciu rekurentnej DVT a/alebo PE nasledujúcej po 6 až 12 mesiacoch antikoagulačnej liečby DVT a/alebo PE (AMPLIFY-EXT). Obidve štúdie boli randomizované, dvojito zaslepené, multinárodné skúšania s paralelnými skupinami u pacientov so symptomatickou proximálnou DVT alebo symptomatickou PE. Všetky kľúčové ukazovatele bezpečnosti a účinnosti boli posudzované nezávislou zaslepenou komisiou.

Štúdia AMPLIFY

V štúdií AMPLIFY bolo randomizovaných celkovo 5 395 dospelých pacientov liečených apixabánom 10 mg perorálne dvakrát denne počas 7 dní, po ktorých nasledovala liečba apixabánom 5 mg perorálne dvakrát denne počas 6 mesiacov, alebo enoxaparínom v dávke 1 mg/kg dvakrát denne subkutánne počas minimálne 5 dní (do INR  $\geq$  2) a warfarínom (cieľový rozsah INR 2,0–3,0) perorálne počas 6 mesiacov.

Priemerný vek bol 56,9 rokov a 89,8% randomizovaných pacientov malo nevyprovokované príhody VTE. U pacientov randomizovaných na warfarín bolo priemerné percentuálne vyjadrenie času v terapeutickom rozsahu (INR 2,0–3,0) 60,9. Pri apixabáne sa preukázalo zníženie výskytu rekurentnej symptomatickej VTE alebo úmrtia súvisiaceho s VTE naprieč rôznymi úrovňami TTR podľa centier; v rámci najvyššieho kvartilu TTR podľa centier bolo relatívne riziko pri apixabáne oproti enoxaparínu/warfarínu 0,79 (95% IS, 0,39; 1,61).

V štúdií sa preukázalo, že apixabán je noninferiórny voči enoxaparínu/warfarínu v kombinovanom primárnom cieľovom ukazovateli posudzovanej rekurentnej VTE (DVT bez fatálneho konca alebo PE bez fatálneho konca) alebo úmrtia súvisiaceho s VTE (pozri tabuľku 9).

**Tabuľka 9: Výsledky účinnosti v štúdií AMPLIFY**

	<b>Apixabán</b> N=2 609 n (%)	<b>Enoxaparín/ warfarín</b> N=2 635 n (%)	<b>Relatívne riziko</b> <b>(95% IS)</b>
VTE alebo úmrtie súvisiace 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)	
Úmrtie súvisiace s VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
Úmrtie súvisiace s VTE alebo CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, úmrtie súvisiace s VTE alebo závažné krvácanie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\* Noninferiórne v porovnaní s enoxaparínom/warfarínom (hodnota  $p < 0,0001$ )

Účinnosť apixabánu bola v úvodnej liečbe VTE konzistentná medzi pacientmi, ktorí sa liečili na PE [relatívne riziko 0,9; 95% IS (0,5; 1,6)] alebo DVT [relatívne riziko 0,8; 95% IS (0,5; 1,3)]. Účinnosť v podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, index telesnej hmotnosti (BMI), funkciu obličiek, rozsah indexu PE, polohu DVT trombu a predchádzajúce používanie parenterálneho heparínu bola vo všeobecnosti konzistentná.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie. V štúdií bol apixabán štatisticky superiórny voči enoxaparínu/warfarínu v primárnom cieľovom ukazovateli bezpečnosti [relatívne riziko 0,31; 95% interval spoľahlivosti (0,17; 0,55), hodnota  $p < 0,0001$ ] (pozri tabuľku 10).

**Tabuľka 10: Výsledky krvácania v štúdií AMPLIFY**

	<b>Apixabán</b> N=2 676 n (%)	<b>Enoxaparín/ warfarín</b> N=2 689 n (%)	<b>Relatívne riziko</b> <b>(95% IS)</b>
Závažné	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Závažné + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)

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

Posudzované závažné krvácanie a CRNM krvácanie v ktoromkoľvek anatomickom mieste bolo vo všeobecnosti nižšie v skupine s apixabánom na základe porovnania s enoxaparínom/warfarínom. Posudzované závažné ISTH gastrointestinálne krvácanie sa objavilo u 6 (0,2%) pacientov liečených apixabánom a 17 (0,6 %) pacientov liečených enoxaparínom/warfarínom.

#### Štúdia AMPLIFY-EXT

V štúdií AMPLIFY-EXT bolo randomizovaných celkovo 2 482 dospelých pacientov na liečbu apixabánom 2,5 mg perorálne dvakrát denne, apixabánom 5 mg perorálne dvakrát denne alebo placebo počas 12 mesiacov po dokončení 6 až 12 mesiacov úvodnej antikoagulačnej liečby. Z týchto pacientov sa 836 pacientov (33,7%) zúčastnilo štúdie AMPLIFY pred zaradením do štúdie AMPLIFY-EXT. Priemerný vek bol 56,7 rokov a 91,7% randomizovaných pacientov malo nevyprovokované príhody VTE.

V štúdií boli obidve dávky apixabánu štatisticky superiórne voči placebo v primárnom cieľovom ukazovateli rekurentnej symptomatickej VTE (DVT bez fatálneho konca alebo PE bez fatálneho konca) alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny (pozri tabuľku 11).

**Tabuľka 11: Výsledky účinnosti v štúdií AMPLIFY-EXT**

	Apixabán	Apixabán	Placebo	Relatívne riziko (95 % IS)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg oproti placebo	Apix 5,0 mg oproti placebo
	n (%)				
Rekurentná VTE alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentná VTE alebo úmrtie súvisiace s VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Rekurentná VTE alebo úmrtie súvisiace s CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
DVT bez fatálneho konca <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
PE bez fatálneho konca <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Úmrtie súvisiace s VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

<sup>‡</sup> hodnota  $p < 0,0001$

\* U pacientov s viac ako jednou príhodou prispievajúcou ku kompozitnému cieľovému ukazovateľu sa hlásila len prvá príhoda (napr. ak sa u osoby objavila DVT a potom aj PE, hlásila sa len DVT)

<sup>†</sup> U konkrétnych jednotlivcov sa mohla objaviť viac ako jedna udalosť a mohla byť uvedená v oboch klasifikáciách.

Účinnosť apixabánu na prevenciu rekurentnej VTE sa naprieč podskupinami zahŕňajúcimi vek, pohlavie, BMI a funkciu obličiek zachovala.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie počas obdobia liečby. Výskyt závažného krvácania pri oboch dávkach apixabánu sa v štúdií štatisticky neodlišoval od placebo. Neobjavil sa žiadny štatisticky významný rozdiel vo výskyte závažného + CRNM krvácania, nezávažného krvácania a všetkých krvácaní medzi pacientami liečenými 2,5 mg apixabánu dvakrát denne a pacientami užívajúcimi placebo (pozri tabuľku 12).

**Tabuľka 12: Výsledky krvácania v štúdií AMPLIFY-EXT**

	Apixabán	Apixabán	Placebo	Relatívne riziko (95 % IS)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		Apix 2,5 mg oproti placebo	Apix 5,0 mg oproti 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)
Všetky	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Posudzované závažné ISTH gastrointestinálne krvácanie sa objavilo u 1 (0,1%) pacienta liečeného apixabánom v dávke 5 mg dvakrát denne, v dávke 2,5 mg dvakrát denne sa takéto krvácanie neobjavilo u žiadneho pacienta a objavilo sa u 1 (0,1%) pacienta užívajúceho placebo.

#### Pediatrická populácia

##### Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov

Štúdia CV185325 bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná, nezaslepená, multicentrická štúdia apixabánu na liečbu VTE u pediatrických pacientov. Táto deskriptívna štúdia účinnosti a bezpečnosti zahŕňala 217 pediatrických pacientov, ktorí vyžadovali antikoagulačnú liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE; 137 pacientov v 1. vekovej skupine (12 až < 18 rokov), 44 pacientov v 2. vekovej skupine (2 až < 12 rokov), 32 pacientov v 3. vekovej skupine (28 dní až < 2 roky) a 4 pacientov v 4. vekovej skupine (od narodenia do < 28 dní). Index VTE sa potvrdil zobrazovaním a posudzoval sa nezávisle. Pred randomizáciou sa pacienti liečili štandardnou antikoagulačnou liečbou až 14 dní (priemerné (SD) trvanie štandardnej antikoagulačnej starostlivosti pred začiatkom skúšaného lieku bolo 4,8 (2,5) dní a 92,3 % pacientov začalo pred ≤ 7 dňami). Pacienti sa randomizovali v pomere 2:1 na užívanie liekovej formy apixabánu zodpovedajúcej ich veku (dávky upravené podľa telesnej hmotnosti zodpovedajúce úvodnej dávke 10 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 5 mg dvakrát denne u dospelých) alebo na štandardnú liečbu. Pre pacientov vo veku 2 až < 18 rokov, štandardná liečba pozostávala z heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), nefrakcionovaných heparínov (UFH) alebo antagonistov vitamínu K (VKA). Pre pacientov vo veku 28 dní až < 2 roky bola štandardná liečba obmedzená na heparíny (UFH alebo LMWH). Hlavná liečebná fáza trvala 42 až 84 dní pre pacientov vo veku < 2 roky a 84 dní u pacientov vo veku > 2 roky. Pacienti vo veku 28 dní až < 18 rokov, ktorí boli randomizovaní na užívanie apixabánu, mali možnosť pokračovať v liečbe apixabánom ďalších 6 až 12 týždňov v predĺženej fáze.

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol zložený zo všetkých snímok potvrdených a posudzovaných symptomatických a asymptomatických rekurentných VTE a úmrtia súvisiaceho s VTE. U žiadneho pacienta v žiadnej liečebnej skupine nedošlo k úmrtiu súvisiacemu s VTE. Celkovo

u 4 (2,8 %) pacientov v apixabánovej skupine a 2 (2,8 %) pacientov v skupine so štandardnou liečbou došlo k najmenej 1 posudzovanej symptomatickej alebo asymptomatickej rekurentnej VTE udalosti.

Medián predĺženej expozície u 143 liečených pacientov v apixabánovom ramene bol 84,0 dní. Expozícia sa prekročila 84 dní u 67 (46,9 %) pacientov. Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, kombinácia závažného krvácania a CRNM krvácania, sa pozoroval u 2 (1,4 %) pacientov na apixabáne vs. 1 (1,4 %) pacient na štandardnej liečbe s RR 0,99 (95 % IS 0,1;10,8). Vo všetkých prípadoch sa to týkalo CRNM krvácania. Mierne krvácanie sa hlásilo u 51 (35,7 %) pacientov v apixabánovej skupine a 21 (29,6 %) pacientov v skupine so štandardnou liečbou, s RR 1,19 (95 % IS 0,8; 1,8).

Závažné krvácanie sa definovalo ako krvácanie, ktoré spĺňa jedno alebo viacero nasledovných kritérií: (i) fatálne krvácanie; (ii) klinicky zjavné krvácanie s poklesom Hgb o minimálne 20 g/l (2 g/dl) počas 24 hodín; (iii) krvácanie, ktoré je retroperitoneálne, pľúcne, intrakraniálne alebo inak ovplyvňujúce centrálny nervový systém; a (iv) krvácanie, ktoré vyžaduje chirurgickú intervenciu na operačnej sále (vrátane intervenčnej rádiológie).

CRNM krvácanie sa definovalo ako krvácanie, ktoré spĺňa jedno alebo viacero nasledovných kritérií: (i) zjavné krvácanie, na ktoré je potrebné podanie krvného produktu, a ktoré nemožno priamo prisúdiť základnému ochoreniu pacienta; (ii) krvácanie, ktoré na obnovenie hemostázy vyžaduje lekársku alebo chirurgickú intervenciu inú, ako na operačnej sále.

Nezávažné krvácanie sa definovalo ako iný zjavný alebo voľným okom viditeľný dôkaz krvácania, ktorý nespĺňa vyššie uvedené kritériá závažného alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania. Menštruačné krvácanie sa klasifikovalo skôr ako nezávažné krvácanie, než ako klinicky relevantné nezávažné krvácanie.

U 53 pacientov, ktorí vstúpili do predĺženej fázy a liečili sa apixabánom, sa nehlásila žiadna udalosť symptomatického a ani asymptomatického rekurentného VTE, ani mortalita súvisiaca s VTE. U žiadneho pacienta v predĺženej fáze nedošlo k udalosti posúdenej ako závažné alebo CRNM krvácanie. U ôsmich (8/53; 15,1 %) pacientov v predĺženej fáze došlo k miernemu krvácaniu.

Došlo k 3 úmrtiam v apixabánovej skupine a 1 úmrtiu v skupine so štandardnou liečbou, pričom všetky boli skúšajúcim vyhodnotené ako nesúvisiace s liečbou. Žiadne z týchto úmrtí nebolo spôsobené VTE ani krvácaovou udalosťou podľa posúdenia vykonávaného nezávislou komisiou na posudzovanie udalostí.

Bezpečnostná databáza apixabánu u pediatrických pacientov je založená na štúdiu CV185325 pre liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE, doplnenej štúdiou PREVAPIX-ALL a štúdiou SAXOPHONE v primárnej profylaxii VTE a jednodávkovej štúdiu CV185118. Zahŕňa 970 pediatrických pacientov, z ktorých 568 dostávalo apixabán.

Pediatrická indikácia na primárnu profylaxiu VTE nie je schválená.

#### Prevencia VTE u pediatrických pacientov s akútnou lymfoblastómovou leukémiou alebo lymfoblastómovým lymfómom (ALL, LL)

V štúdiu PREVAPIX-ALL sa celkovo 512 pacientov vo veku od  $\geq 1$  roku do  $< 18$  rokov s novo diagnostikovanou ALL alebo LL na indukčnej chemoterapii, zahŕňajúcej asparaginázu podávanú cez zavedený centrálny venózný prístup, náhodne zaradilo v pomere 1:1 do skupiny s nezaslepenou tromboprolaxiou s apixabánom alebo do skupiny so štandardnou starostlivosťou (bez systémovej antikoagulácie). Apixabán sa podával v režime s fixnými dávkami odstupňovanými podľa telesnej hmotnosti, navrhnutom na dosiahnutie expozícií porovnateľných s expozíciami u dospelých, ktorí dostávali 2,5 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 13). Apixabán sa podával vo forme 2,5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Medián trvania expozície v skupine s apixabánom

bol 25 dní.

**Tabuľka 13: Dávkovanie apixabánu v štúdiu PREVAPIX-ALL**

Hmotnostný rozsah	Režim dávkovania
6 až < 10,5 kg	0,5 mg dvakrát denne
10,5 až < 18 kg	1 mg dvakrát denne
18 až < 25 kg	1,5 mg dvakrát denne
25 až < 35 kg	2 mg dvakrát denne
≥ 35 kg	2,5 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol zložený z posudzovanej symptomatickej a asymptomatickej nefatálnej hlbokoj venóznej trombózy, pľúcnej embólie, cerebrálnej venóznej sínusovej trombózy a úmrtia súvisiaceho s venóznou tromboembóliou. Incidencia primárneho koncového ukazovateľa účinnosti bola 31 (12,1%) v skupine s apixabánom oproti 45 (17,6%) v skupine so štandardnou starostlivosťou. Zníženie relatívneho rizika nedosiahlo signifikantnosť.

Koncové ukazovatele bezpečnosti sa posudzovali podľa kritérií ISTH. K výskytu primárneho koncového ukazovateľa bezpečnosti, závažného krvácania, došlo u 0,8% pacientov v každej liečebnej skupine. K výskytu CRNM krvácania došlo u 11 pacientov (4,3%) v skupine s apixabánom a u 3 pacientov (1,2%) v skupine so štandardnou starostlivosťou. Najčastejšou udalosťou CRNM krvácania, ktorá sa podieľala na rozdiely v liečbe, bola epistaxa s miernou až strednou intenzitou. K výskytu nezávažného krvácania došlo u 37 pacientov v skupine s apixabánom (14,5%) a u 20 pacientov (7,8%) v skupine so štandardnou starostlivosťou.

Prevenia tromboembólie (TE) u pediatrických pacientov s vrodeným alebo získaným srdcovým ochorením

SAXOPHONE bola otvorená, multicentrická komparatívna štúdia s randomizáciou v pomere 2:1 u pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov s vrodeným alebo získaným srdcovým ochorením, ktorí vyžadovali antikoaguláciu. Pacienti dostávali apixabán alebo štandardnú tromboprolaktickú liečbu s antagonistom vitamínu K, alebo nízkomolekulárnym heparínom. Apixabán sa podával v režime s fixnými dávkami odstupňovanými podľa telesnej hmotnosti, navrhnutom na dosiahnutie expozícií porovnateľných s expozíciami dosiahnutými u dospelých, ktorí dostávali dávku 5 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 14). Apixabán sa podával vo forme 5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Priemerné trvanie expozície v skupine s apixabánom bolo 331 dní.

**Tabuľka 14: Dávkovanie apixabánu v štúdiu SAXOPHONE**

Hmotnostný rozsah	Režim dávkovania
6 až < 9 kg	1 mg dvakrát denne
9 až < 12 kg	1,5 mg dvakrát denne
12 až < 18 kg	2 mg dvakrát denne
18 až < 25 kg	3 mg dvakrát denne
25 až < 35 kg	4 mg dvakrát denne
≥ 35 kg	5 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, ktorý sa skladal z posudzovaného závažného krvácania a CRNM krvácania, definovaných podľa ISTH, sa vyskytol u 1 (0,8%) zo 126 pacientov v skupine s apixabánom a u 3 (4,8%) zo 62 pacientov v skupine so štandardnou liečbou. Sekundárne koncové ukazovatele bezpečnosti, ktorými boli posudzované príhody závažného krvácania, CRNM krvácania a všetkých typov krvácania, mali podobnú incidenciu v oboch liečebných skupinách. Sekundárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, ktorým bolo prerušenie užívania lieku v dôsledku nežiaducej

udalosti, netolerovania lieku alebo krvácania, bol hlásený u 7 (5,6%) účastníkov v skupine s apixabánom a u 1 (1,6%) účastníka v skupine so štandardnou liečbou. Ani v jednej liečebnej skupine nedošlo u žiadneho pacienta k tromboembolickej príhode. Ani v jednej liečebnej skupine nedošlo k úmrtiu.

Táto štúdia bola prospektívne navrhnutá pre popis účinnosti a bezpečnosti, z dôvodu očakávanej nízkej incidencie TE a prípadov krvácania v tejto populácii. Keďže sa v tejto štúdii pozorovala nízka incidencia TE, nedalo sa stanoviť definitívne posúdenie rizika a prínosu.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom obsahujúcim apixabán na liečbu venózne tromboembólie v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

U dospelých je absolútna biologická dostupnosť apixabánu približne 50% pri dávkach do 10 mg. Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnymi koncentráciami ( $C_{max}$ ) objavujúcimi sa 3 až 4 hodiny po užití tablety. Pri dávke 10 mg užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo  $C_{max}$ . Apixabán sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Apixabán vykazuje lineárnu farmakokinetiku so zvyšovaním expozície priamo úmerne k dávke pri perorálnych dávkach do 10 mg. Pri dávkach  $\geq 25$  mg apixabán vykazuje disolučne limitovanú absorpciu so zníženou biologickou dostupnosťou. Parametre expozície apixabánu vykazujú nízku až strednú variabilitu, čo sa odráža v intraindividuálnej ( $\sim 20\%$  CV) a interindividuálnej variabilite ( $\sim 30\%$  CV).

Po podaní 10 mg apixabánu perorálne vo forme 2 rozdrvených 5 mg tabliet rozpustených v 30 ml vody bola expozícia porovnateľná s expozíciou po perorálnom podaní 2 celých 5 mg tabliet. Po podaní 10 mg apixabánu perorálne vo forme 2 rozdrvených 5 mg tabliet rozmiešaných v 30 g jablčného pyré bola  $C_{max}$  o 21% nižšia a AUC o 16% nižšia v porovnaní s podaním 2 celých 5 mg tabliet. Zníženie expozície sa nepovažuje za klinicky relevantné.

Po podaní rozdrvenej 5 mg tablety apixabánu rozpustenej v 60 ml G5W a podanej cez nazogastrickú sondu bola expozícia podobná ako expozícia pozorovaná v iných klinických štúdiách zahŕňajúcich zdravé osoby dostávajúce jednorazovú dávku apixabánu 5 mg perorálne.

Na základe predpokladaného farmakokinetického profilu apixabánu v závislosti od dávky sú výsledky biologickej dostupnosti z vykonaných štúdií použiteľné pri nižších dávkach apixabánu.

### Pediatrická populácia

Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnou koncentraciou ( $C_{max}$ ) objavujúcou sa približne 2 hodiny po podaní jednorazovej dávky.

### Distribúcia

U dospelých je väzba na plazmatické proteíny je približne 87%. Distribučný objem ( $V_{ss}$ ) je približne 21 litrov.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje špecifické pre pediatrickú populáciu o viazaní apixabánu na plazmatické proteíny.

### Biotransformácia a eliminácia

Apixabán má viacero spôsobov eliminácie. Z podanej dávky apixabánu dospelých sa približne 25% mení na metabolity, väčšina metabolitov sa vylučuje stolicou. U dospelých predstavovala renálna exkrécia apixabánu približne 27% celkového klírensu. V klinických a predklinických štúdiách sa pozorovali ďalšie spôsoby exkrécie – biliárna a priama intestinálna.

U dospelých má apixabán celkový klírens okolo 3,3 l/h a eliminačný polčas približne 12 hodín. U pediatrických pacientov má apixabán celkový zdanlivý klírens okolo 3,0 l/h.

O-demetylácia a hydroxylácia na mieste 3-oxopiperidinylu sú hlavnými miestami biotransformácie. Apixabán sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4/5, s miernym príspevom CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. V ľudskej plazme je najdôležitejšou aktívnou zložkou nezmenený apixabán bez prítomnosti aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Apixabán je substrátom transportných proteínov, P-gp a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

#### Starší ľudia

Starší pacienti (nad 65 rokov) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie ako mladší pacienti s priemernými hodnotami AUC vyššími približne o 32% a žiadny rozdiel v  $C_{max}$ .

#### Porucha funkcie obličiek

Nepozoroval sa žiadny vplyv porušenej funkcie obličiek na maximálnu plazmatickú koncentráciu apixabánu. Stanovením klírensu kreatinínu sa zistilo, že zvýšenie expozície apixabánu korelovalo so znížením funkcie obličiek. U osôb s ľahkou (klírens kreatinínu 51–80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30–50 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15–29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa plazmatické koncentrácie (AUC) apixabánu, v porovnaní s osobami s normálnym klírensom kreatinínu, zvýšili o 16, 29 a 44% v uvedenom poradí. Porucha funkcie obličiek nemala žiadny evidentný vplyv na vzťah medzi plazmatickou koncentráciou apixabánu a anti-faktorovou  $X_a$  aktivitou.

U osôb s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end-stage renal disease - ESRD) sa AUC apixabánu zvýšila o 36%, keď sa podávala jednorazová dávka apixabánu 5 mg bezprostredne po hemodialýze v porovnaní s AUC pozorovanou u osôb s normálnou funkciou obličiek. Hemodialýza, ktorá začala dve hodiny po podaní jednorazovej dávky 5 mg apixabánu, znížila AUC apixabánu o 14% u týchto pacientov s ESRD, čo zodpovedá klírensu apixabánu dialýzou 18 ml/min. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania apixabánu.

U pediatrických pacientov vo veku  $\geq 2$  roky bola ťažká porucha funkcie obličiek definovaná ako odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) nižšia ako 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> plochy povrchu tela (body surface area, BSA). V štúdií CV185325 sú pre pacientov vo veku menej ako 2 roky v tabuľke 15, nižšie, sumarizované prahové hodnoty definujúce ťažkú poruchu funkcie obličiek podľa pohlavia a postnatálneho veku. Každá hodnota zodpovedá eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA pre pacientov vo veku  $\geq 2$  roky.

**Tabuľka 15: prahové hodnoty eGFR na zradenie do štúdie CV185325**

Postnatálny vek (pohlavie)	Referenčný rozsah GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Prahová hodnota eGFR na zaradenie do štúdie*
1 týždeň (chlapci a dievčatá)	41 ± 15	$\geq 8$
2 – 8 týždňov (chlapci a dievčatá)	66 ± 25	$\geq 12$
> 8 týždňov až < 2 roky (chlapci a dievčatá)	96 ± 22	$\geq 22$
2 roky – 12 rokov (chlapci a dievčatá)	133 ± 27	$\geq 30$

13 – 17 rokov (chlapci)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 rokov (dievčatá)	126 ± 22	≥ 30

\*Prahová hodnota na zaradenie do štúdie CV185325 pokiaľ ide o odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR), sa vypočítala podľa aktualizovanej Schwartzovej rovnice (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Táto prahová hodnota podľa protokolu zodpovedala takej eGFR, pod úrovňou ktorej sa prospektívny pacient považoval za majúceho „neadekvátnu funkciu obličiek“, ktorá bráni účasti v štúdiu CV185325. Každá prahová hodnota bola definovaná ako eGFR < 30 % 1 štandardnej odchýlky (SD) pod GFR referenčným rozsahom pre daný vek a pohlavie. Prahové hodnoty pre pacientov vo veku < 2 roky zodpovedajú eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, čo je hodnota bežnej definície ťažkej poruchy funkcie obličiek u pacientov vo veku > 2 roky.

Pediatrickí pacienti s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie ≤ 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> neboli účastníkmi štúdie CV185325, avšak pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA) boli vhodní na zaradenie. Na základe údajov od dospelých pacientov a obmedzených údajov od všetkých pediatrických pacientov liečených apixabánom, u pediatrických pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Apixabán sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkcie pečene

V štúdiu, ktorá porovnávala 8 osôb s ľahkou poruchou funkcie pečene, Childovo-Pughovo skóre 5 (n=6) a 6 (n=2), a 8 osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, Childovo-Pughovo skóre B 7 (n=6) a 8 (n=2), so 16 zdravými osobami kontrolnej skupiny sa farmakokinetika a farmakodynamika dávky 5 mg apixabánu u osôb s poruchou funkcie pečene nezmenila. Zmeny v anti-FXa aktivite a INR boli medzi osobami s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými osobami porovnateľné.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

#### Pohlavie

Expozícia apixabánu bola približne o 18% vyššia u žien ako u mužov.

U pediatrických pacientov neboli skúmané rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach medzi pohlaviami.

#### Etnický pôvod a rasa

Výsledky v štúdiách fázy I neukázali odlišiteľné rozdiely vo farmakokinetike medzi belochmi, aziatmi a černochochmi. Závěry z analýzy farmakokinetiky u pacientov, ktorým sa podal apixabán boli zvyčajne konzistentné s výsledkami fázy I.

U pediatrických pacientov neboli skúmané rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach súvisiacich s etnickým pôvodom a rasou.

#### Telesná hmotnosť

V porovnaní s expozíciou apixabánu u osôb s telesnou hmotnosťou 65 až 85 kg, u osôb s telesnou hmotnosťou > 120 kg bola expozícia apixabánu približne o 30 % nižšia a u osôb s hmotnosťou < 50 kg bola expozícia približne o 30% vyššia.

Podávanie apixabánu pediatrickým pacientom je založené na fixnom režime dávkovania podľa telesnej hmotnosti.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

U dospelých sa vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky (FK/FD) medzi koncentráciou apixabánu v plazme a niekoľkými farmakodynamickými koncovými ukazovateľmi (anti-faktorová Xa aktivita [AXA], INR, PT, aPTT) hodnotil po podaní širokého rozpätia dávok (0,5–50 mg). Vzťah medzi

koncentráciou apixabánu v plazme a anti-FXa aktivitou sa najlepšie popísal lineárnym modelom. Vzťah FK/FD pozorovaný u pacientov bol konzistentný s výsledkami u zdravých osôb.

Podobne, výsledky vyhodnocovania pediatrickej FK/FD apixabánu indikujú lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a AXA. To je konzistentné s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, fertility a embryo-fetálneho vývoja a juvenilnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Najvýznamnejšie pozorované účinky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli také, ktoré súviseli s farmakologickým pôsobením apixabánu na koagulačné parametre krvi. V štúdiách toxicity sa zistilo malé až žiadne zvýšenie tendencie ku krvácanosti. Keďže to môže byť spôsobené nižšou citlivosťou druhov použitých predklinických štúdiách v porovnaní s ľuďmi, pri extrapolácii na ľudí sa má tento výsledok interpretovať s opatrnosťou.

V mlieku potkanov sa zistil vysoký pomer mlieka k plazme matky ( $C_{max}$  približne 8, AUC približne 30), pravdepodobne v dôsledku aktívneho transportu do mlieka.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

Laktóza, monohydrát  
Celulóza, mikrokryštalická (E 460)  
Povidón K30  
Krosopovidón (typ A)  
Laurylsíran sodný  
Stearyl-fumarát sodný

#### Filmový obal:

Laktóza, monohydrát  
Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E 171)  
Triacetín (E 1518)  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Kartónová škatuľka obsahujúca Al-PVC/PVDC blistre alebo perforované blistre s jednotlivými dávkami.

Veľkosti balenia: 20, 28, 30, 56, 60 alebo 168 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia: 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 alebo 168 x 1 filmom obalená tableta (v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Rakúsko

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

16/0291/24-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2024

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2026