

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sislaf 5 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg apixabánu.

Pomocná látka 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

Prevenčia 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 ≥ 75 rokov; hypertenzia; diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhávanie (NYHA trieda $\geq$ II).

Liečba hlbokkej žilovej 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).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Odporúčaná dávka je 5 mg apixabánu, ktorá sa užíva perorálne dvakrát denne.

Zníženie dávky

U pacientov s NVAF a minimálne s dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek ≥ 80 rokov, telesná hmotnosť ≤ 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)

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, úraz, imobilizácia).

Odporúčaná dávka apixabánu na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Ak je indikovaná prevencia 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 uvedené 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 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).

Vynechanie dávky

Pri vynechaní dávky má pacient užiť Sislaf hneď, ako si spomenie, a potom pokračovať v užívaní dvakrát denne ako predtým.

Zmena liečby

Zmena liečby z parenterálnych antikoagulantov na Sislaf (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 Sislaf

Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Sislaf sa má liečba warfarínom alebo iná liečba VKA prerušiť a liečba Sislafom začať, keď je medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalised Ratio*, INR) < 2.

Zmena liečby zo Sislafu na liečbu VKA

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

Starší pacienti

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

NVAF – Úprava dávky sa nevyžaduje, pokiaľ pacient nespĺňa kritériá na zníženie dávky (pozri Zníženie dávky na začiatku časti 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U 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 sérovým kreatinínom $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) súvisiacim s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg je potrebné zníženie dávky opísané vyššie. V neprítomnosti ostatných

kritérií na zníženie dávky (vek, telesná hmotnosť) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) platia 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 opatrnosťou;
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF majú pacienti 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).

Porucha funkcie pečene

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

Tento liek sa neodporúča 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 opatrnosťou. 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 pečeňových enzýmov alanínaminotransferázy (ALT)/aspartátaminotransferázy (AST) > 2 x ULN (*Upper Limit of Normal*, horná hranica referenčného rozptatia) alebo celkového bilirubínu $\geq$ 1,5 x ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má Sislať u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby Sislaťom sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene.

Telesná hmotnosť

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

NVAF – Úprava dávky sa nevyžaduje, pokiaľ nie sú splnené kritériá na zníženie dávky (pozri Zníženie dávky na začiatku časti 4.2).

Pohlavie

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Pacienti podstupujúci katérovú abláciu (NVAF)

Pacienti podstupujúci katérovú abláciu môžu pokračovať v užívaní apixabánu (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Pacienti podstupujúci kardioverziu

U pacientov s NVAF, ktorí vyžadujú kardioverziu, sa môže začať s liečbou apixabánom alebo sa v jeho užívaní môže pokračovať.

U pacientov predtým neliečených antikoagulanciami sa má pred kardioverziou zvážiť vylúčenie trombu v ľavej predsieni použitím zobrazovacej metódy (napr. transezofágová echokardiografia (TEE) alebo počítačová tomografia (CT)) v súlade so zavedenými lekáskymi 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 spĺňa 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 spĺňa 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 v kombinácii s protidoštičkovou liečbou u pacientov s NVAF a ACS a/alebo u pacientov, ktorí podstúpili PCI po dosiahnutí hemostázy (pozri časti 4.4, 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť apixabánu sa u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nestanovila. V súčasnosti dostupné údaje o prevencii trombembólie sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Sislaf sa má prehltnúť a zapíť vodou, s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety Sislafu rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5 % roztoku glukózy vo vode (G5W) alebo v jablkovom džúse alebo premiešať s jablkovým pyré a ihneď vypiť (pozri časť 5.2).

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

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť 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 stav, ak sa považuje za významný rizikový faktor závažného („major“) 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 operáciu očí, nedávnu intrakraniálnu hemorágiu, známe alebo suspektné ezofágové varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo významné intraspinálne 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 atď.) okrem špecifických okolností týkajúcich sa zmeny 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 katérovej 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 používať tento liek s opatrnosťou. 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 anti-faktor Xa aktivity môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže informačne pomôcť pri klinických rozhodnutiach, napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon (pozri časť 5.1).

K dispozícii je látka na zvrátenie účinku apixabánu pôsobiaceho proti faktoru Xa.

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 liekmi 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 noradrenalinu (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI), alebo nesteroidnými antiflogistikami (*Non-Steroidal AntiInflammatory 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 so Sislafom.

V klinickom skúšaní u pacientov s atriálnou fibriláciou zvýšilo súbežné použitie kyseliny acetylsalicylovej (*AcetylSalicylic Acid*, ASA) riziko závažného („major“) 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 tomto klinickom skúšaní bolo obmedzené (2,1 %) použitie súbežnej duálnej antiagregačnej liečby (pozri časť 5.1).

Do klinického skúšania boli zaradení pacienti s atriálnou fibriláciou a ACS a/alebo podstupujúci 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 závažného krvácania alebo klinicky významného nezávažného krvácania (*Clinically Relevant NonMajor*, CRNM) definovaného podľa Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (*International Society of Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) u pacientov liečených apixabánom zo 16,4 % ročne na 33,1 % ročne (pozri časť 5.1).

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

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.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanty (*Direct acting Oral AntiCoagulants*, DOAC), ako je apixabán, sa neodporúčajú u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojitou pozitívni (na lupus-antikoagulans, 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 výkony

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi výkonmi so stredným alebo vysokým rizikom krvácania. To zahŕňa výkony, pri ktorých nie je možné vylúčiť pravdepodobnosť klinicky významného krvácania alebo pri ktorých by bolo riziko krvácania neprijateľné.

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 24 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi výkonmi s nízkym rizikom krvácania. To zahŕňa výkony, pri ktorých sa očakáva, že akékoľvek krvácanie, ktoré sa objaví, bude minimálne, nebude kritické vzhľadom k miestu výskytu alebo bude ľahko kontrolovateľné.

Ak chirurgický zákrok alebo invazívne výkony 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 má po invazívnom výkone alebo chirurgickom zákroku začať znovu užívať čo najskôr za predpokladu, že to dovoľuje klinický stav a bola stanovená primeraná hemostáza (informácie o kardioverzii, pozri časť 4.2).

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

Dočasné prerušenie liečby

Prerušenie podávania antikoagulantov, vrátane apixabánu, z dôvodu aktívneho krvácania, elektívneho chirurgického zákroku alebo invazívnych výkonov, vystavuje pacientov zvýšenému riziku trombózy. Prerúšeniam liečby sa má zabrániť, a ak sa musí z akéhokoľvek dôvodu antikoagulačná liečba apixabánom dočasne prerušiť, liečba sa má čo najskôr znovu začať.

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 vyžadujú trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože sa bezpečnosť a účinnosť apixabánu v týchto klinických situáciách nestanovili.

Pacienti s aktívnou formou rakoviny

Pacienti s aktívnou formou rakoviny môžu mať vyššie riziko venózných trombembolických príhod a krvácaných príhod. Keď sa apixabán zvažuje na liečbu DVT alebo liečbu PE u pacientov s rakovinou, majú sa dôkladne zvážiť prínosy v porovnaní s rizikami (pozri tiež časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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) sa má apixabán používať s opatrnosťou u pacientov so závažnou poruchou funkcie 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 ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 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).

Starší pacienti

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

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

Telesná hmotnosť

Nízka telesná hmotnosť (< 60 kg) môže 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).

Tento liek sa neodporúča 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 $> 2 \times$ ULN alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5 \times$ 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.

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) alebo viac v prítomnosti ďalších faktorov, ktoré zvyšujú expozíciu apixabánu (napr. ťažká porucha funkcie obličiek).

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 pri podávaní apixabánu spolu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp v porovnaní s podávaním samotného apixabánu.

Pre pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a P-gp platia 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.

Laboratórne parametre

Parametre zrážavosti krvi [napr. protrombínový čas (*Prothrombin Time*, PT), INR a aktivovaný parciálny 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

Sislať 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 inhibítorom 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 týkajúcich sa zmeny antikoagulačnej liečby, keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na zachovanie otvoreného centrálného venózneho alebo arteriálneho katétra alebo keď sa UFH podáva počas katérovej 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 podával súbežne s 325 mg ASA jedenkrát denne, farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie neboli zjavné.

Súbežné podávanie apixabánu s klopidoogrelom (75 mg jedenkrát denne) alebo s kombináciou 75 mg klopidoogrelu a 162 mg ASA jedenkrát denne alebo s prasugrelom (60 mg, po ktorých nasledovalo 10 mg jedenkrát denne) v klinických štúdiách fázy I nevykazovalo významné predĺženie času krvácania ani ďalšiu inhibíciu agregácie trombocytov v porovnaní s podaním antiagregancií bez apixabánu. Vzostupy v testoch 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. Po súbežnom podaní apixabánu s naproxénom sa nepozorovali zmeny v účinku naproxénu na agregáciu trombocytov indukovanú kyselinou arachidónovou a nepozorovalo sa predĺženie času krvácania.

Napriek týmto zisteniam sa môžu vyskytnúť jednotlivci so silnejšou farmakodynamickou odpoveďou na súbežné podávanie antiagregancií s apixabánom. Pri súbežnom podávaní apixabánu s SSRI/SNRI, NSAID, ASA a/alebo inhibítormi P2Y₁₂ 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 sulfínpyrazón) alebo trombolitikami sú obmedzené. Keďže takéto liečivá zvyšujú riziko krvácania, neodporúča sa súbežné podávanie týchto liekov s apixabánom (pozri časť 4.4).

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, ako je opísané nižšie, apixabán významne nemenil farmakokinetiku digoxínu, naproxénu alebo atenololu.

Digoxín

Súbežné podávanie apixabánu (20 mg jedenkrát denne) a digoxínu (0,25 mg jedenkrát denne), substrátu P-gp, neovplyvnilo AUC alebo C_{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_{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).

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 je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu apixabánu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa apixabán alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie apixabánu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu apixabánom, sa má urobiť po zvážení 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

Sislať nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť apixabánu sa skúmala v 4 klinických štúdiách fázy III zahŕňajúcich viac ako 15 000 pacientov: viac ako 11 000 pacientov v štúdiách NVAF počas priemernej celkovej expozície 1,7 roka 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 štúdiu apixabánu oproti warfarínu a 9,6 % v štúdiu s apixabánom oproti kyseline acetylsalicylovej. V štúdiu apixabánu oproti warfarínu bol výskyt podľa ISTH definovaných závažných krvácaní gastrointestinálneho traktu (zahŕňajúcich hornú časť GI, dolnú časť GI a rektálne krvácanie) pri apixabáne 0,76 %/rok. Výskyt závažného intraokulárneho krvácania definovaného podľa ISTH bol pri apixabáne 0,18 %/rok.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie zoradené podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: 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) pre NVAF a VTET.

Tabuľka 2: Tabuľka nežiaducich účinkov

Trieda orgánových systémov	Prevenencia 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)
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		
Anémia	Časté	Časté
Trombocytopenia	Menej časté	Časté
<i>Poruchy imunitného systému</i>		
Precitlivenosť, alergický edém a anafylaxia	Menej časté	Menej časté
Pruritus	Menej časté	Menej časté*
Angioedém	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Krvácanie do mozgu [†]	Menej časté	Zriedkavé
<i>Poruchy oka</i>		
Krvácanie do oka (vrátane spojkového krvácania)	Časté	Menej časté
<i>Poruchy ciev</i>		
Krvácanie, hematóm	Časté	Časté
Hypotenzia (vrátane hypotenzie počas výkonu)	Časté	Menej časté
Intraabdominálne krvácanie	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		
Epistaxa	Časté	Časté
Hemoptýza	Menej časté	Menej časté
Krvácanie do respiračného traktu	Zriedkavé	Zriedkavé
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Nauzea	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté
Hemoroidálne krvácanie	Menej časté	Menej časté
Krvácanie z úst	Menej časté	Časté
Hematochézia	Menej časté	Menej časté
Rektálne krvácanie, gingiválne krvácanie	Časté	Časté
Retroperitoneálne krvácanie	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		

Abnormálne hodnoty testu funkcie pečene, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšený bilirubín v krvi	Menej časté	Menej časté
Zvýšená gama-glutamyltransferáza	Časté	Časté
Zvýšená alanínaminotransferáza	Menej časté	Časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		
Kožná vyrážka	Menej časté	Časté
Alopécia	Menej časté	Menej časté
Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Kožná vaskulitída	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		
Krvácanie do svalov	Zriedkavé	Menej časté
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		
Hematúria	Časté	Časté
Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>		
Abnormálne vaginálne krvácanie, urogenitálne krvácanie	Menej časté	Časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Krvácanie v mieste aplikácie	Menej časté	Menej časté
<i>Laboratorne a funkčné vyšetrenia</i>		
Pozitívny test na okultné krvácanie	Menej časté	Menej časté
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		
Kontúzia	Časté	Časté
Hemorágia po výkone (vrátane hematómu po výkone, krvácania z rán, hematómu v mieste vpichu a krvácania v mieste zavedenia katétra), sekrécia z rany, krvácanie v mieste incízie (vrátane hematómu v mieste incízie), operačná hemorágia	Menej časté	Menej časté
Traumatická hemorágia	Menej časté	Menej časté

* V štúdií CV185057 (dlhodobá prevencia VTE) sa nevyskytol generalizovaný pruritus.

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

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

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.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa u zdravých 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 (QD) počas 3 dni), neprejavili žiadne klinicky významné nežiaduce účinky.

U zdravých 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 liečbe predávkovania apixabánom alebo náhodného požitia.

V situáciách, keď je kvôli život ohrozujúcemu alebo nekontrolovanému krvácaniu potrebné zvrátenie antikoagulácie, je k dispozícii látka na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (pozri časť 4.4). Môže sa zvážiť aj podanie koncentrátov protrombínového komplexu (*Prothrombin Complex Concentrates*, PCC) 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 PCC 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.

V závislosti od lokálnej dostupnosti sa v prípade závažného („major“) krvácania má zvážiť konzultácia s expertom na koaguláciu.

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

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 aktívneho miesta faktora Xa. Pre svoju antitrombotickú aktivitu 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 pri prevencii arteriálnej a venóznej trombózy v dávkach, ktoré zachovávajú (umožňujú) hemostázu.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabánu odrážajú mechanizmus účinku (inhibícia FXa). V dôsledku inhibície FXa apixabán predlžuje testy zrážavosti, ako je protrombínový čas (PT), INR a aktivovaný

parciálny tromboplastínový čas (aPTT). Zmeny pozorované v týchto testoch zrážavosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú malé a podliehajú vysokému stupňu variability. Neodporúčajú sa na hodnotenie farmakodynamických účinkov apixabánu. V teste na tvorbu trombínu znížil apixabán potenciál endogénneho trombínu, čo je miera tvorby trombínu v ľudskej plazme.

Apixabán vykazuje aj anti-faktor Xa aktivitu, 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 sú dostupné len z chromogénneho testu Rotachrom® Heparin. Anti-faktor 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-faktor Xa aktivitou je približne lineárny v širokom rozpätí dávkovania apixabánu.

Tabuľka 3 nižšie ukazuje očakávanú expozíciu v rovnovážnom stave a anti-faktor Xa aktivitu pre každú indikáciu. U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsení 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 3: Očakávaná expozícia apixabánu v rovnovážnom stave a anti-faktor Xa aktivita

Tabuľka 6: Sebakvinná expozícia apixabana v rovnovážnom stave a anti-faktor Xa aktivita				
	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivita, max. (IU/ml)	Apix. anti-faktor Xa aktivita, min. (IU/ml)
	Medián [5., 95. percentil]			
<i>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 na základe 2 z 3 kritérií zníženia dávky v štúdií ARISTOTLE.

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test anti-faktor Xa aktivity môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže informačne pomôcť pri klinických rozhodnutiach (napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Celkovo 23 799 pacientov bolo randomizovaných do klinického programu (ARISTOTLE: porovnanie apixabánu a warfarínu, AVERROES: porovnanie apixabánu a ASA) zahŕňajúc 11 927 pacientov randomizovaných na liečbu apixabánom. Program bol navrhnutý na preukázanie účinnosti a bezpečnosti apixabánu na prevenciu cievnej 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 tranzitórny ischemický atak (TIA)
- vek ≥ 75 rokov
- hypertenzia
- diabetes mellitus
- symptomatické srdcové zlyhávanie (NYHA trieda $\geq$ II).

ŠTÚDIA ARISTOTLE

V štúdií ARISTOTLE bolo celkovo 18 201 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 štúdií vystavení skúmanému liečivu v priemere 20 mesiacov. Priemerný vek bol 69,1 rokov, priemerné CHADS₂ skóre bolo 2,1 a 18,9 % pacientov malo v minulosti cievnu mozgovú príhodu alebo TIA.

Apixabán v štúdií dosiahol štatisticky významnú superioritu v primárnom koncovom ukazovateli prevencie mozgovej príhody (hemoragickej alebo ischemickej) a systémovej embólie (pozri tabuľku 4) v porovnaní s warfarínom.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdií ARISTOTLE

	apixabán N = 9 120 n (%/rok)	warfarín N = 9 081 n (%/rok)	pomer rizika (95 % IS)	p-hodnota
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 v terapeutickom rozsahu (*Time in Therapeutic Range*, TTR) (INR 2 - 3) u pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom bol 66 %.

Apixabán preukázal zníženie cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie v porovnaní s warfarínom naprieč rôznymi úrovňami TTR centra; v rámci najvyššieho kvartilu TTR podľa centra 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 superiorita sa tiež dosiahla v kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch závažného krvácania a tiež v úmrtí z akejkoľvek príčiny (pozri tabuľku 5). Pri zlepšenom sledovaní INR sa znížili pozorované benefity apixabánu v porovnaní s warfarínom týkajúce sa úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Tabuľka 5: Sekundárne koncové ukazovatele u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdiu ARISTOTLE

	apixabán N = 9 088 n (%/rok)	warfarín N = 9 052 n (%/rok)	pomer rizika (95 % IS)	p-hodnota
Výsledky krvácania				
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†	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
Ďalšie koncové ukazovatele				
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 (ISTH).

† Klinicky významné, nezávažné

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

Výsledky účinnosti pre vopred špecifikované podskupiny, vrátane CHADS₂ skóre, veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu funkcie obličiek, predchádzajúcej cievnej mozgovej príhody alebo TIA a diabetu, boli zhodné s primárnymi výsledkami účinnosti pre celkovú populáciu skúmanú v klinickom skúšaní.

Incidencia podľa ISTH definovaných závažných gastrointestinálnych (GI) krvácaní (vrátane krvácania do horného GI traktu, do dolného GI traktu a rektálneho krvácania) bola 0,76 %/rok pri apixabáne a 0,86 %/ rok pri warfaríne.

Výsledky závažného krvácania pre vopred špecifikované podskupiny, vrátane CHADS₂ skóre, veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu funkcie obličiek, predchádzajúcej cievnej mozgovej príhody alebo TIA a diabetu, boli zhodné s výsledkami pre celkovú populáciu skúmanú v klinickom skúšaní.

ŠTÚDIA AVERROES

V štúdiu AVERROES bolo randomizovaných celkovo 5 598 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 mg (26,9 %), 243 mg (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 CHADS₂ skóre bolo 2,0 a 13,6 % pacientov malo v minulosti cievnu mozgovú príhodu alebo TIA.

Časté dôvody nevhodnosti pre liečbu VKA v štúdiu AVERROES zahŕňali nemožnosť/nepravdepodobnosť dosiahnutia INR v požadovaných intervaloch (42,6 %), pacient odmietol liečbu s VKA (37,4 %), CHADS₂ skóre = 1 a lekár neodporučil VKA (21,3 %), na pacienta sa nedalo spoľahnúť, že bude užívať liek VKA podľa predpisu (15,0 %) a ťažkosti/očakávané ťažkosti pri kontaktovaní 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 výskytu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie s prijateľným bezpečnostným profilom.

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

V štúdií dosiahol apixabán štatisticky významnú superioritu v primárnom koncovom ukazovateli prevencie cievnej mozgovej príhody (hemoragickej, ischemickej alebo nešpecifikovanej) alebo systémovej embólie (pozri tabuľku 6) v porovnaní s ASA.

Tabuľka 6: Kľúčové výsledky účinnosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdií AVERROES

	apixabán N = 2 807 n (%/rok)	ASA N = 2 791 n (%/rok)	pomer rizika (95 % IS)	p- hodnota
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)	
Systémová 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 7).

Tabuľka 7: Krvácavé udalosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdií AVERROES

	apixabán N = 2 798 n (%/rok)	ASA N = 2 780 n (%/rok)	pomer rizika (95 % IS)	p- hodnota
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 významné, nezávažné

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 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 rokov, 94 % randomizovaných pacientov malo skóre CHA₂DS₂-VASc > 2 a 47 % malo skóre HAS-BLED > 3. U pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu 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 s primárnym koncovým ukazovateľom, ktorým bolo podľa ISTH definované závažné krvácanie alebo CRNM krvácanie. Pri porovnaní apixabánu oproti VKA došlo k výskytu primárneho bezpečnostného koncového ukazovateľa závažného alebo CRNM krvácania v 6. mesiaci u 241 (10,5 %) pacientov v apixabánovom ramene a u 332 (14,7 %) pacientov vo VKA ramene (HR = 0,69, 95 % IS: 0,58, 0,82; p (obojsmerný test) < 0,0001 pre non-inferioritu a p < 0,0001 pre superioritu). V prípade VKA ďalšie analýzy využívajúce podskupiny podľa TTR ukázali, že najvyššia miera krvácania bola spojená s najnižším kvartilom TTR. Miera krvácania bola podobná medzi apixabánom a najvyšším kvartilom TTR. Pri porovnaní ASA oproti placebo došlo k výskytu primárneho bezpečnostného koncového ukazovateľa podľa ISTH definovaného závažného alebo CRNM krvácania v 6. mesiaci u 367 (16,1 %) pacientov v ASA ramene a u 204 (9,0 %) pacientov v placebo ramene (HR = 1,88, 95 % IS: 1,58, 2,23; p (obojsmerný test) < 0,0001).

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

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 apixabánovom ramene a u 632 (27,4 %) pacientov vo VKA ramene. K zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo ischemickej udalosti (cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu alebo urgentná revaskularizácia) došlo u 170 (7,4 %) pacientov v apixabánovom ramene a u 182 (7,9 %) pacientov vo VKA ramene.

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

Pacienti podstupujúci kardioverziu

Do štúdie EMANATE, otvorenej, multicentrickej štúdie, bolo zapojených 1 500 pacientov, ktorí predtým buď neužívali perorálnu antikoagulačnú liečbu, alebo ňou boli predliečení menej ako 48 hodín, a u ktorých bola plánovaná kardioverzia z dôvodu NVAF. Pacienti sa v pomere 1:1 randomizovali na liečbu apixabánom alebo heparínom 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 %) cievny 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 („major“) krvácania a u 11 (1,50 %) pacientov k príhodám 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 CRNM krvácania, v skupine s heparínom a/alebo VKA.

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

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

Klinický program (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 štúdii AMPLIFY bolo randomizovaných celkovo 5 395 pacientov na liečbu 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 dosiahnutia INR ≥ 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 liečbu warfarínom bolo priemerné percentuálne vyjadrenie času v terapeutickom rozsahu (INR 2,0 – 3,0) 60,9. Pri apixabáne sa preukázalo zníženie výskytu rekurentnej symptomatickej VTE príhody alebo úmrtia súvisiaceho s VTE naprieč rôznymi úrovňami TTR centra; v rámci najvyššieho kvartilu TTR podľa centra bolo relatívne riziko pri apixabáne oproti enoxaparínu/warfarínu 0,79 (95 % IS, 0,39; 1,61).

V štúdii sa preukázalo, že apixabán nie je inferiórny voči enoxaparínu/warfarínu v kombinovanom primárnom cieľovom ukazovateli posudzovaných rekurentných symptomatických VTE (DVT bez fatálneho konca alebo PE bez fatálneho konca) alebo úmrtia súvisiaceho s VTE (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti v štúdii AMPLIFY

	apixabán N = 2 609 n (%)	enoxaparín/ warfarín N = 2 635 n (%)	relatívne riziko (95 % IS)
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)
VTE alebo úmrtie z KV príčiny	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)

* Nie je inferiórne v porovnaní s enoxaparínom/warfarínom (p-hodnota < 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 (*Body Mass Index*, BMI), funkciu obličiek, rozsah indexu PE, polohu DVT trombu a predchádzajúce používanie parenterálneho heparínu bola vo všeobecnosti konzistentná.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné („*major*“) krvácanie. V štúdiu bol apixabán štatisticky superiórny voči enoxaparínu/warfarínu v primárnom cieľovom ukazovateli bezpečnosti [relatívne riziko 0,31; 95 % interval spoľahlivosti (0,17; 0,55), p-hodnota < 0,0001] (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Výsledky pre krvácanie v štúdiu AMPLIFY

	apixabán N = 2 676 n (%)	enoxaparín/ warfarín N = 2 689 n (%)	Relatívne riziko (95 % IS)
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 so skupinou enoxaparínu/warfarínu. Posudzované závažné gastrointestinálne krvácanie definované podľa ISTH sa objavilo u 6 (0,2 %) pacientov liečených apixabánom a 17 (0,6 %) pacientov liečených enoxaparínom/warfarínom.

ŠTÚDIA AMPLIFY-EXT

V štúdiu AMPLIFY-EXT bolo randomizovaných celkovo 2 482 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 štúdiu boli obidve dávky apixabánu štatisticky superiórne voči placebo v primárnom cieľovom ukazovateli rekurentných symptomatických VTE (DVT bez fatálneho konca alebo PE bez fatálneho konca) alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti v štúdii 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 (%)				
Rekurencia VTE alebo úmrtie z akejkolvek príčiny	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Úmrtie z akejkolvek príčiny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurencia 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)
Rekurencia VTE alebo úmrtie z KV príčiny	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 [†]	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 [†]	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)

‡ 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 pacienta objavila DVT a potom aj PE, hlásila sa len DVT).

† Jednotliví účastníci mohli mať viac ako jednu udalosť a byť uvedení v oboch klasifikáciách.

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

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné („major“) krvácanie počas obdobia liečby. Výskyt závažného krvácania pri oboch dávkach apixabánu sa v štúdii štatisticky neodlišoval od placeba. Neobjavil sa žiadny štatisticky významný rozdiel vo výskyte závažného + CRNM

krvácania, nežávažného krvácania a všetkých krvácaní medzi pacientmi liečenými 2,5 mg apixabánu dvakrát denne a pacientmi užívajúcimi placebo (pozri tabuľku 11).

Tabuľka 11: Výsledky pre krvácanie v štúdiu AMPLIFY-EXT

	apixabán	apixabán	placebo	Relatívne riziko (95 % IS)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 811)	(N = 826)	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 gastrointestinálne krvácanie definované podľa ISTH sa objavilo u 1 (0,1 %) pacienta liečeného apixabánom v dávke 5 mg dvakrát denne, u žiadneho pacienta pri dávke 2,5 mg dvakrát denne a u 1 (0,1 %) pacienta užívajúceho placebo.

Pediatrická populácia

Nie je schválená žiadna pediatrická indikácia (pozri časť 4.2).

Prevenia VTE u pediatrických pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou alebo lymfoblastickým lymfómom (ALL, LL)

V štúdiu PREVAPIX-ALL sa celkovo 512 pacientov vo veku od ≥ 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 liečbou (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 12). Apixabán sa podával vo forme 2,5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Medián trvania expozície v ramene s apixabánom bol 25 dní.

Tabuľka 12: 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 hlbkej žilovej trombózy, pľúcnej embólie, cerebrálnej venózne

sínusovej trombózy a úmrtia súvisiaceho s venóznou trombembóliou. Incidencia primárneho koncového ukazovateľa účinnosti bola 31 (12,1 %) v ramene s apixabánom oproti 45 (17,6 %) v ramene so štandardnou liečbou. Zníženie relatívneho rizika nebolo významné.

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

Prevenia trombembólie (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 antikoagulačnú liečbu. Pacienti dostávali apixabán alebo štandardnú trombopropylaktickú 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 13). Apixabán sa podával vo forme 5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Priemerné trvanie expozície v ramene s apixabánom bolo 331 dní.

Tabuľka 13: Dávkovanie apixabánu v štúdii 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 ramene s apixabánom a u 3 (4,8 %) zo 62 pacientov v ramene so štandardnou liečbou. Sekundárne koncové ukazovatele bezpečnosti, ktorými boli posudzované príhody závažného krvácania, CRNM krvácania a všetkých typov krvácania, mali podobnú incidencia v oboch liečebných ramenách. 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 ramene s apixabánom a u 1 (1,6 %) účastníka v ramene so štandardnou liečbou. Ani v jednom liečebnom ramene nedošlo k žiadneho pacienta k trombembolickej príhode. Ani v jednom liečebnom ramene nedošlo k úmrtiu.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť apixabánu je 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 ≥ 25 mg apixabán vykazuje z dôvodu disolúcie limitovanú absorpciu so zníženou biologickou dostupnosťou. Parametre expozície apixabánu vykazujú nízku až strednú variabilitu, čo sa odráža v intraindividuálnej (~ 20 % VK) a interindividuálnej variabilite (~ 30 % VK).

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 premiešaných s 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 expozícii pozorovanej v iných klinických štúdiách zahŕňajúcich zdravé osoby dostávajúce jednorazovú dávku apixabánu 5 mg perorálne vo forme tablety.

Vzhľadom na predvídateľný farmakokinetický profil apixabánu úmerný k dávke sú výsledky biologickej dostupnosti z vykonaných štúdií použiteľné pre nižšie dávky apixabánu.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny u ľudí je približne 87 %. Distribučný objem (V_{ss}) je približne 21 litrov.

Biotransformácia a eliminácia

Apixabán má viacero spôsobov eliminácie. Z podanej dávky apixabánu u ľudí sa približne 25 % mení na metabolity, z ktorých väčšina sa vylučuje stolicou. Renálna exkrécia apixabánu tvorí približne 27 % celkového klírensu. V klinických a neklinických štúdiách sa pozorovali ďalšie spôsoby exkrécie – biliárna a priama intestinálna.

Apixabán má celkový klírens okolo 3,3 l/h a eliminačný polčas približne 12 hodín.

O-demetylácia a hydroxylácia na mieste 3-oxopiperidinyly sú hlavnými miestami biotransformácie. Apixabán sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4/5 s miernym príspevím CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. V ľudskej plazme je nezmenený apixabán hlavnou zložkou súvisiacou s liečivom 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 pacienti

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 poruchy 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-faktor Xa 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 apixabánom.

Porucha funkcie pečene

V štúdií, ktorá porovnávala 8 osôb s ľahkou poruchou funkcie pečene, Childovo-Pughovo skóre A 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-faktor Xa aktivite a INR boli medzi osobami s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými osobami porovnateľné.

Pohlavie

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

Etnický pôvod a rasa

Výsledky v štúdiách fázy I neukázali odlišiteľné rozdiely vo farmakokinetike medzi belochmi, Aziatmi a černochoami/Afroameričanmi. Závery z populačnej analýzy farmakokinetiky u pacientov, ktorým sa podával apixabán, boli zvyčajne konzistentné s výsledkami fázy I.

Telesná hmotnosť

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky (FK/FD) medzi koncentráciou apixabánu v plazme a niekoľkými farmakodynamickými koncovými ukazovateľmi (anti-faktor Xa aktivita, INR, PT, aPTT) sa hodnotil po podaní širokého rozpätia dávok (0,5 – 50 mg). Vzťah medzi koncentráciou apixabánu v plazme a anti-faktor Xa aktivitou sa najlepšie opísal lineárnym modelom. Vzťah FK/FD pozorovaný u pacientov bol konzistentný s výsledkami u zdravých osôb.

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 vývinu 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 v predklinických štúdiách v porovnaní s ľuďmi, pri extrapolácii na ľudí sa má tento výsledok interpretovať s opatrnosťou.

V mlieku potkanov sa zistil vysoký pomer hladiny apixabánu k hladine v 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 K 30
krospovidón (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

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierová škatuľka obsahujúca ALU-PVC/PVDC blistre alebo perforované blistre s jednotlivými dávkami.

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

Veľkosti balenia po 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1 alebo 168 x 1 filmom obalenú tabletu (v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0307/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. septembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026