

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Aboxoma 5 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg apixabánu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 91 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Hnedožlté, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením 5 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: dĺžka x šírka je približne 10,5 x 5,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Prevenca 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 (transient ischaemic attack, TIA); vek  $\geq 75$  rokov; hypertenzia; diabetes mellitus; symptomatické zlyhávanie srdca (NYHA trieda  $\geq$  II).

Liečba hlbokjej venóznejs 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

##### Prevenca 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  $\geq 80$  rokov, telesná hmotnosť  $\leq 60$  kg alebo sérový kreatinín  $\geq 1,5$  mg/dl (133  $\mu$ mol/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 lekárskejších 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 nižšie v tabuľke 1 (pozri tiež časť 5.1).

**Tabuľka 1 Odporúčané dávkovanie (VTEt)**

	Režim dávkovania	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).

Vynechanie dávky

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť Aboxomu okamžite, a potom pokračovať v užívaní dvakrát denne ako predtým.

Zmena liečby

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

Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na Aboxomu

Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Aboxomu sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba Aboxomou sa má začať vtedy, keď je hodnota medzinárodného normalizovaného indexu (INR) < 2.

Zmena liečby Aboxomou na liečbu VKA

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

Staršie osoby

VTEt - nevyžaduje sa úpravy dávky (pozri časti 4.4. a 5.2)

NVAF - nevyžaduje sa úprava dávky, pokiaľ nie sú splnené kritéria pre zníženie dávky (pozri *Zníženie dávky* na začiatku časti 4.2).

### Porucha funkcie obličiek

Pre pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek platia nasledujúce odporúčania:

- 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  $\mu$ mol/l), čo súvisí s vekom  $\geq 80$  rokov alebo telesnou hmotnosťou  $\leq 60$  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).

Na pacientov so závažnou 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 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

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

Neodporúča sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) sa má používať s opatnosťou. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou 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, ULN, horná hranica normy) alebo celkového bilirubínu  $\geq 1,5$  x ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má Aboxoma u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby Aboxomou sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene.

### Telesná hmotnosť

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

NVAF – nevyžaduje sa úprava dávky, pokiaľ nie sú splnené kritéria pre zníženie dávky (pozri *Zníženie dávky* na začiatku časti 4.2).

### Pohlavie

Nevyžaduje sa úprava dávky (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 pacientov s NVAF, ktorí môžu vyžadovať kardioverziu.

U pacientov predtým neliečených antikoagulanciami sa majú za účelom vylúčenia trombu v ľavej predsieni použiť zobrazovacie metódy (napr. transezofágová echokardiografia (TEE) alebo počítačová tomografia (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 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 nasycovacia dávka 10 mg 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 znížiť na nasycovaciu dávku 5 mg, po ktorej nasleduje dávka 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 antiagregačnou liečbou u pacientov s ACS a/alebo u pacientov, ktorí podstúpili PCI po dosiahnutí hemostázy (pozri časti 4.4, 5.1).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť apixabánu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov sa nestanovila. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Aboxoma sa má prehltnúť a zapiť vodou, s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety Aboxomy rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5 % vodnom roztoku glukózy (G5W) alebo v jablkovom džúse, alebo rozmiešať v jablkovom pyré a ihneď perorálne užiť (pozri časť 5.2). Alternatívne sa môžu tablety Aboxomy rozdrviť a rozpustiť v 60 ml vody alebo G5W a ihneď podať cez nazogastričnú sondu (pozri časť 5.2). Rozdrvené tablety Aboxomy 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. Môže to zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s

vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, chrbtici alebo oku, nedávnu intrakraniálnu hemorágiu, známe alebo suspektné ezofageálne varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo významné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

- Súbežná liečba akýmkoľvek iným antikoagulačným liečivom napr. nefrakcionovaným heparínom (unfractionated heparin, UFH), heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparín atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxabán, dabigatrán 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 artériového 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, keď 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, keď zistenie expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu, napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon (pozri časť 5.1).

K dispozícii je činidlo na zrušenie účinnosti apixabánu na anti-faktor Xa.

##### Interakcia s inými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu

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

Súbežné používanie Aboxomy s antiagreganciami 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 výkone 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 antiagregačnú liečbu jedným alebo dvoma liečivami, sa majú starostlivo posúdiť potenciálne prínosy a potenciálne riziká pred kombinovaním tejto liečby s apixabánom.

V klinickom skúšaní u 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 tomto klinickom skúšaní bolo obmedzené (2,1 %) použitie súbežnej duálnej antiagregačnej liečby (pozri časť 5.1).

Do klinického skúšania boli zapojení pacienti s atriálnou fibriláciou a ACS a/alebo PCI, u ktorých bola plánovaná liečba inhibítormi P2Y12, s alebo bez ASA a perorálnou antikoagulačnou liečbou (buď apixabánom, alebo VKA) počas 6 mesiacov. Súbežné podávanie ASA zvýšilo riziko ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) 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 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 klopidogrelu, sa zaznamenalo významné zvýšenie rizika ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) závažného krvácania pri apixabáne (5,13 % za rok) v porovnaní s placebom (2,04 % za rok).

#### Použitie trombolýtik v liečbe akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhody

S použitím trombolýtik v liečbe akútnej ischemickej cievnej 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 antikoagulanciá (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 trojito 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 výkon a invazívne výkony

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 48 hodín pred elektívnym chirurgickým výkonom alebo invazívnymi výkonmi so stredným alebo vysokým rizikom krvácania. Zahŕňa to 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 výkonom alebo invazívnymi výkonmi s nízkym rizikom krvácania. Zahŕňa to výkony, pri ktorých sa očakáva akékoľvek minimálne alebo ľahko zvládnuteľné krvácanie v nekritických miestach.

Ak chirurgický výkon 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 môže začať znovu užívať čo najskôr po invazívnom výkone alebo chirurgickom výkone 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 liečba apixabánom nemusí prerušovať (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

#### Dočasné prerušenie liečby

Prerušenie podávania antikoagulancií, vrátane apixabánu, pre aktívne krvácanie, elektívny chirurgický výkon alebo invazívne výkony, vystavuje pacientov zvýšenému riziku trombózy. Prerušeniam liečby sa má zabrániť, a ak sa musí z akéhokoľvek dôvodu podávať antikoagulancia apixabánu 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 môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože sa bezpečnosť a účinnosť apixabánu v týchto klinických situáciách nestanovili.

### Pacienti s aktívnou rakovinou

Pacienti s aktívnou rakovinou môžu mať vyššie riziko venózných tromboembolických príhod a krvácania. Ak sa použitie apixabánu zvažuje pre liečbu DVT alebo PE u pacientov s rakovinou, majú sa starostlivo posúdiť prínosy liečby oproti riziku krvácania (pozri časť 4.3).

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Obmedzené klinické údaje naznačujú, že plazmatické koncentrácie apixabánu sú zvýšené u pacientov so závažnou 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 cievej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF majú pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 - 29 ml/min) a pacienti so sérovou hladinou kreatinínu  $\geq 1,5$  mg/dl (133  $\mu$ mol/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  $\leq 15$  ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu neexistujú žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Staršie osoby

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

Súbežné podávanie apixabánu s ASA u starších osôb 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).

Neodporúča sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou 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.

### 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, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteáz (napr. ritonavir). Tieto lieky môžu zvýšiť expozíciu apixabánu dvojnásobne (pozri

časť 4.5) alebo ešte viac v prítomnosti ďalších faktorov, ktoré zvyšujú expozíciu apixabánu (napr. závažná 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 v porovnaní so samotným podaním apixabánu, ak sa apixabán podával spolu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp.

Na pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a 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.

#### 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

##### *Laktóza*

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

##### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej 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 k dvojnásobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej  $C_{max}$  apixabánu.

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov súbežne užívajúcich systémovú liečbu 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 a 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 liečivami, 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 používať s opatrnosťou na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a na prevenciu rekurentnej DVT a PE.

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 artériového 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 krvných doštičiek v porovnaní s podaním antiagregancií 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 indukovanou kyselinou arachidónovou a po súbežnom podaní apixabánu s naproxénom sa nepozorovalo klinicky významné predĺženie času krvácania.

Napriek týmto zisteniam sa môžu vyskytnúť osoby so silnejšou farmakodynamickou odpoveďou na súbežné podávanie antiagregancií s apixabánom. Pri súbežnom podávaní apixabánu so SSRI/SNRI, NSAID, ASA a/alebo inhibítormi P2Y<sub>12</sub> je potrebná opatrnosť, pretože tieto liečivá 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).

### 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 18 %, ako keď sa podával 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 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) a má slabý inhibičný účinok na aktivitu CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) pri koncentráciách, ktoré sú významne vyššie ako najvyššie plazmatické koncentrácie pozorované u pacientov. Apixabán neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentrácii do 20  $\mu M$ . Preto sa neočakáva, že by apixabán ovplyvňoval metabolický klírens súbežne podaných liečiv, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami. Apixabán nie je významným inhibítorom P-gp.

V štúdiách so zdravými účastníkmi, pozri 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 podávanie jednorazovej dávky apixabánu (10 mg) a naproxénu (500 mg), bežne používaného NSAID, nemalo žiadny účinok na AUC alebo  $C_{max}$  naproxénu.

#### *Atenolol*

Súbežné podávanie 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. Neodporúča sa užívať apixabán 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. Riziko pre novorodencov a dojčatá nemožno vylúčiť.

Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu apixabánom, po posúdení prínosov dojčenia pre dieťa a prínosov liečby pre matku.

### Fertilita

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

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

Apixabán nemá 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 frekvencií 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 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 štúdiu apixabánu oproti enoxaparínu/warfarínu a 13,3 % v štúdiu apixabánu oproti placebo (pozri časť 5.1).

##### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie zoradené do skupín podľa tried orgánových systémov a frekvencie použitím nasledovnej 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) pre NVAF a VTET.

**Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie v tabuľke**

Trieda orgánových systémov	Prevenia 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>		
Precitlivosť, alergický edém a anafylaxia	Menej časté	Menej časté
Svrbenie	Menej časté	Menej časté*
Angioedém	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Krvácanie do mozgu <sup>†</sup>	Menej časté	Zriedkavé

<i>Poruchy oka</i>		
Krvácanie do oka (vrátane spojovkového krvácania)	Časté	Menej časté
<i>Poruchy ciev</i>		
Krvácanie, hematómy	Časté	Časté
Hypotenzia (vrátane procedurálnej hypotenzie)	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>		
Nevoľnosť	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>		
Test funkcií pečene mimo normy, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená hladina alkalickéj 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
<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>Laboratórne 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 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
Traumatická hemorágia	Menej časté	Menej časté

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

†Termín „krvácanie do mozgu“ zahŕňa všetky intrakraniálne alebo intraspínálne krvácania (napr. hemoragickú cievnú mozgovú príhodu alebo krvácanie do oblasti putamenu, 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. Prejavy, príznaky a závažnosť sa budú líšiť podľa lokality 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 podanie činidla na zrušenie účinnosti anti-faktora Xa.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa u zdravých účastníkov, ktorým sa podával apixabán perorálne v dávkach do 50 mg denne počas 3 - 7 dní (25 mg dvakrát denne počas 7 dní alebo 50 mg jedenkrát denne počas 3 dní), neprejavili žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie.

U zdravých účastníkov znížilo podanie aktívneho uhlia 2 a 6 hodín po požití dávky 20 mg apixabánu priemernú AUC apixabánu o 50 % a 27 %, v uvedenom poradí, a nemalo žiadny vplyv na  $C_{max}$ . Stredný polčas apixabánu klesol z 13,4 hodiny, keď bol apixabán podávaný samostatne, na 5,3 hodiny, keď bolo podané aktívne uhlie 2 hodiny po apixabáne a na 4,9 hodiny, keď bolo podané po 6 hodinách. Podávanie aktívneho uhlia môže byť teda užitočné pri zvládaní predávkovania apixabánom alebo náhodnom požití.

V situáciách, keď je kvôli život ohrozujúcemu alebo nekontrolovanému krvácaniu potrebné zvrátenie antikoagulácie, je k dispozícii liečivo na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (pozri časť 4.4) Možno 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 zrejme 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 osôb, ktoré 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 rozsiahleho krvácania môže zvážiť konzultácia experta 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 inhibítory faktora Xa. Na 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 krvných doštičiek, ale nepriamo inhibuje agregáciu krvných doštičiek vyvolanú trombínom. Inhibíciou faktora Xa apixabán zabraňuje tvorbe trombínu a vzniku trombu. Predklinické štúdie s apixabánom na zvieracích modeloch preukázali antitrombotický účinok v prevencii artériovej a venóznej trombózy v dávkach, ktoré zachovávajú hemostázu.

#### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabánu reflektujú mechanizmus účinku (inhibícia faktora Xa). V dôsledku inhibície faktora Xa apixabán predlžuje testy zrážavosti, ako protrombínový čas (PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). Zmeny pozorované v týchto testoch zrážavosti v očakávaných terapeutických dávkach sú malé a podliehajú vysokému stupňu variability. Neodporúčajú sa na hodnotenie farmakodynamických účinkov apixabánu. V teste tvorby trombínu znížil apixabán endogénny trombínový potenciál, ktorý je mierou tvorby trombínu v ľudskej plazme.

Apixabán vykazuje aj aktivitu anti-faktora Xa, čo je zrejme zo zníženia enzymovej aktivity faktora Xa v mnohých komerčných kitoch anti-faktora Xa, avšak výsledky medzi jednotlivými kitmi sa líšia. Údaje z klinických štúdií sú dostupné len pre heparínovú chromogénnu analýzu Rotachrom® Heparin. Aktivita anti-faktora Xa je priamo lineárne závislá od plazmatickej koncentrácie apixabánu a dosahuje maximálne hodnoty v čase maximálnych plazmatických koncentrácií apixabánu. Vzťah medzi plazmatickými koncentraciami apixabánu a aktivitou anti-faktora Xa je približne lineárny v širokom rozpätí dávok apixabánu.

Tabuľka 3 zobrazuje predpokladanú expozíciu v rovnovážnom stave a aktivitu anti-faktoru Xa. U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsení užívajúcich apixabán na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie výsledky ukazujú menej ako 1,7-násobné kolísanie medzi maximálnymi a

minimálnymi hodnotami. U pacientov užívajúcich apixabán na liečbu DVT a PE alebo na prevenciu rekurentnej DVT a PE výsledky ukazujú menej ako 2,2-násobné kolísanie medzi maximálnymi a minimálnymi hodnotami.

**Tabuľka 3: Predpokladaná expozícia apixabánu v rovnovážnom stave a aktivita anti-faktora Xa**

	Apix. C <sub>max</sub> (ng/ml)	Apix. C <sub>min</sub> (ng/ml)	Apix. max. aktivita anti-faktora Xa (IU/ml)	Apix. min. aktivita anti-faktora Xa (IU/ml)
Medián [5., 95. percentil]				
<i>Prevenia 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 liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, keď zistenie expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu 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) zahŕňajúceho 11 927 pacientov randomizovaných na apixabán. 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 prechodný ischemický atak (TIA)
- vek  $\geq$  75 rokov
- hypertenzia
- diabetes mellitus
- symptomatické zlyhávanie srdca (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 roka, priemerné skóre CHADS<sub>2</sub> bolo 2,1, 18,9 % pacientov malo v minulosti cievnú mozgovú príhodu alebo TIA.

Apixabán v štúdií dosiahol štatisticky významnú prevahu v primárnom koncovom ukazovateli prevencie cievnej 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**

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

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

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

Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele - závažné krvácanie a úmrtie z akejkoľvek príčiny, sa testovali pomocou vopred špecifikovanej hierarchickej testovacej stratégie, aby bola v štúdií pod kontrolou chyba 1. typu.. Štatisticky významná prevaha sa tiež dosiahla v kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch - závažné krvácanie a úmrtie 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 štúdií ARISTOTLE**

	<b>Apixabán N = 9 088 n (%/rok)</b>	<b>Warfarín N = 9 052 n (%/rok)</b>	<b>Pomer rizík (95 % IS)</b>	<b>hodnota p</b>
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 <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
Iné 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 (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 skóre CHADS<sub>2</sub>, 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 ISTH definovaných závažných gastrointestinálnych 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 skóre CHADS<sub>2</sub>, 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 štúdií AVERROES bolo randomizovaných celkovo 5 598 pacientov, považovaných skúšajúcimi za nevhodných pre VKA, na liečbu 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 roka, priemerné skóre CHADS<sub>2</sub> bolo 2,0 a 13,6 % pacientov malo v minulosti cievnu mozgovú príhodu alebo TIA.

Časté dôvody nevhodnosti pre liečbu VKA v štúdií AVERROES zahŕňali neschopnosť/nepravdepodobnosť dosiahnutia INR v požadovaných intervaloch (42,6 %), pacient odmietol liečbu VKA (37,4 %), skóre CHADS<sub>2</sub> = 1 a lekár neodporučil VKA (21,3 %), na pacienta sa nedalo spoľahnúť, že bude užívať 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 počtu 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 6) v porovnaní s ASA.

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

	<b>Apixabán N = 2 807 n (%/rok)</b>	<b>ASA N = 2 791 n (%/rok)</b>	<b>Pomer rizík (95 % IS)</b>	<b>hodnota p</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 nešpecifikovaná	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 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>hodnota p</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, nezávažné

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

Do štúdie AUGUSTUS, otvorenej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie s 2 x 2 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 roka, 94 % randomizovaných pacientov malo skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 %, a to s 32 % času pod hranicou TTR a 12 % času nad hranicou TTR.

Primárnym cieľom štúdie AUGUSTUS bolo vyhodnotiť bezpečnosť, pričom primárnym koncovým ukazovateľom bolo ISTH závažné krvácanie alebo CRNM krvácanie. Pri porovnaní apixabánu oproti VKA sa primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti - ISTH závažné alebo CRNM krvácanie, vyskytol v 6. mesiaci u 241 (10,5 %) pacientov v apixabánovej skupine a u 332 (14,7 %) pacientov v skupine VKA (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 sa primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti - ISTH závažné alebo CRNM krvácanie, vyskytol v 6. mesiaci u 367 (16,1 %) pacientov v skupine ASA a u 204 (9,0 %) pacientov v skupine na placebe (HR = 1,88, 95 % IS: 1,58; 2,23; 2-stranné  $p < 0,0001$ ).

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

Ďalšie účinky liečby sa vyhodnocovali ako sekundárny cieľ štúdie so zloženými koncovými ukazovateľmi. Pri porovnaní apixabánu oproti VKA sa zložený koncový ukazovateľ - úmrtie alebo opakovaná hospitalizácia, vyskytol u 541 (23,5 %) pacientov v apixabánovej skupine a u 632 (27,4 %) pacientov v skupine VKA. Zložený koncový ukazovateľ - úmrtie alebo ischemická udalosť (cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu alebo urgentná revaskularizácia) sa vyskytol u 170 (7,4 %) pacientov v apixabánovej skupine a u 182 (7,9 %) pacientov v skupine VKA.

Pri porovnaní ASA oproti placebo sa zložený koncový ukazovateľ - úmrtie alebo opakovaná hospitalizácia, vyskytol u 604 (26,2 %) pacientov v skupine ASA a u 569 (24,7 %) pacientov v skupine s placebo. Zložený koncový ukazovateľ - úmrtie alebo ischemická udalosť (cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu alebo urgentná revaskularizácia), sa vyskytol u 163 (7,1 %) pacientov v skupine ASA a u 189 (8,2 %) pacientov v skupine na placebe.

#### Pacienti podstupujúci kardioverziu

Do štúdie EMANATE, otvorenej, multicentrickej štúdie, bolo zapojených 1 500 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 nasycovacej dávke 10 mg (alebo nasycovacej dávke 5 mg u vybraných pacientov (pozri časť 4.2)), ak bola potrebná skoršia kardioverzia. V skupine s apixabánom dostalo nasycovaciu dávku 342 pacientov (331 pacientov dostalo dávku 10 mg a 11 pacientov dostalo dávku 5 mg).

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 krvácania a u 11 (1,50 %) pacientov k CRNM krvácaniam, v porovnaní so 6 pacientmi (0,83 %), u ktorých došlo k príhodám závažného krvácania a 13 pacientmi (1,80 %), u ktorých došlo k CRNM krvácaniam, v skupine s heparínom a/alebo VKA.

Táto prieskumná štúdia dokázala porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť skupiny liečenej apixabánom a skupiny liečenej heparínom a/alebo VKA v klinickom kontexte 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 liečby 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, medzinárodné 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 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 roka 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 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 štúdií sa preukázalo, že apixabán je neinferiórny voči enoxaparínu/warfarínu v kombinovanom primárnom koncovom ukazovateli posudzovanej rekurentnej VTE s príznakmi (nefatálnej DVT alebo nefatálnej PE) alebo úmrtia súvisiaceho s VTE (pozri tabuľku 8).

**Tabuľka 8: Výsledky účinnosti v štúdií AMPLIFY**

	<b>Apixabán</b> N = 2 609 n (%)	<b>Enoxaparín/warfarín</b> N = 2 635 n (%)	<b>Relatívne riziko</b> (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 príčin	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)

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

Účinnosť apixabánu bola v úvodnej liečbe VTE zhodná 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 zhodná.

Primárnym koncovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie. V štúdií bol apixabán štatisticky superiórny voči enoxaparínu/warfarínu v primárnom koncovom ukazovateli bezpečnosti [relatívne riziko 0,31; 95 % IS (0,17; 0,55),  $p < 0,0001$ ] (pozri tabuľku 9).

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

	<b>Apixabán</b> N = 2 676 n (%)	<b>Enoxaparín/warfarín</b> N = 2 689 n (%)	<b>Relatívne riziko</b> (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 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 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 roka a 91,7 % randomizovaných pacientov malo nevyprovokované príhody VTE.

V štúdií boli obidve dávky apixabánu štatisticky superiórne voči placebo v primárnom koncovom ukazovateli rekurentnej symptomatickej VTE (nefatálna DVT alebo nefatálna PE) alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny (pozri tabuľku 10).

**Tabuľka 10: Výsledky účinnosti v štúdií AMPLIFY- EXT**

	<b>Apixabán</b>	<b>Apixabán</b>	<b>Placebo</b>	<b>Relatívne riziko (95 % IS)</b>	
	<b>2,5 mg</b> (N = 840)	<b>5,0 mg</b> (N = 813)	<b>(N = 829)</b>	<b>Apix 2,5 mg</b> <b>oproti</b> <b>placebu</b>	<b>Apix 5,0 mg</b> <b>oproti</b> <b>placebu</b>
	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 z KV príčin	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Nefatálna DVT †	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatálna PE†	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 k zloženému koncovému ukazovateľu sa hlásila len prvá príhoda (napr. ak sa u účastníka objavila DVT a potom aj PE, hlásila sa len DVT)

†U konkrétnych účastníkov 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 koncovým 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 pacientmi liečenými 2,5 mg apixabánu dvakrát denne a pacientmi užívajúcimi placebo (pozri tabuľku 11).

**Tabuľka 11: 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 v porovnaní s placebom	Apix 5,0 mg v porovnaní s placebom
		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

Európska lieková agentúra udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s apixabánom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v prípade venózne alebo artériovej embólie a trombózy (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  $C_{max}$  apixabánu. Apixabán sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Apixabán vykazuje lineárnu farmakokinetiku so zvyšovaním expozície priamo úmerne s dávkou pri perorálnych dávkach do 10 mg. Pri dávkach  $\geq 25$  mg apixabán vykazuje absorpciu limitovanú disolúciou 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 jablkového 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 zdravých účastníkov, ktorí dostávali 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.

### 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, väčšina metabolitov sa vylučuje stolicou. Renálna exkrécia apixabánu tvorí približne 27 % celkového klírensu. V klinických a predklinických 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 príspevom CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. V ľudskej plazme je najdôležitejšou 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).

### Staršie osoby

Staršie osoby (nad 65 rokov) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie ako mladšie osoby 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 miernou (klírens kreatinínu 51 - 80 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu 30 - 50 ml/min) a závažnou (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 aktivitou anti-faktora Xa.

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 miernou poruchou funkcie pečene, Childovo-Pughovo skóre 5 (n = 6) a 6 (n = 2), a 8 osôb so stredne závažnou 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 aktivite anti-faktora Xa a INR boli medzi osobami s miernou až stredne závažnou 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 apixabánu medzi pacientmi bielej, žltej a čiernej rasy. Závety z analýzy farmakokinetiky u pacientov, ktorým sa podal apixabán, boli zvyčajne konzistentné s výsledkami fázy I.

### 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.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky (FK/FD) medzi plazmatickou koncentráciou apixabánu a niekoľkými farmakodynamickými koncovými ukazovateľmi (aktivita anti-faktora Xa, INR, PT, aPTT) sa hodnotil po podaní širokého rozpätia dávok (0,5 - 50 mg). Vzťah medzi plazmatickou koncentráciou apixabánu a aktivitou anti-faktora Xa sa najlepšie popísal lineárnym modelom. Vzťah FK/FD pozorovaný u pacientov bol zhodný 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 embryu-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 v mlieku oproti plazme matky ( $C_{\max}$  okolo 8, AUC okolo 30), pravdepodobne z dôvodu aktívneho transportu do mlieka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E460)  
monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
laurylsíran sodný  
hydroxyetylcelulóza  
stearát horečnatý (E470b)

#### Filmotvorný obal:

hypromelóza (E464)  
propylénglykol (E1520)  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec (E553b)  
žltý oxid železitý (E172)

### **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**

Blistre (PVC/PVDC/PVC, priehľadná fólia//Alu fólia): 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 168 a 200 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Karta pre pacienta je súčasťou každého balenia.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto,  
Šmarješka cesta 6,  
8501 Novo mesto,  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: 16/0282/21-S

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

Dátum prvej registrácie: 18. novembra 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022

Podrobné o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).