

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Apixaban Orion (*Apixabanum*)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Apixaban Orion. RMP opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Apixaban Orion, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Apixaban Orion.

Charakterystyka produktu leczniczego Apixaban Orion i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Apixaban Orion powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Apixaban Orion.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Apixaban Orion w dawkach 2,5 mg i 5 mg jest zarejestrowany do stosowania w następujących wskazaniach (patrz ChPL w celu uzyskania pełnych wskazań):

- Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non Valvular Atrial Fibrillation*, NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (ang. *Transient Ischaemic Attack*, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II).
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.
- Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat.

Dodatkowo, produkt leczniczy Apixaban Orion w dawce 2,5 mg jest zarejestrowany do stosowania w:

- Zapobieganiu epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

Produkt leczniczy zawiera apiksaban jako substancję czynną i jest podawany doustnie.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Apixaban Orion, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiającymi lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Apixaban Orion wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody

medyczne;

- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W przypadku produktu leczniczego Apixaban Orion powyższe działania są uzupełniane *dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka* ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią *rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*.

Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Apixaban Orion są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Apixaban Orion to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Apixaban Orion. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	Krwawienie
Istotne potencjalne ryzyka	Uszkodzenie wątroby Możliwe ryzyko krwawienia lub zakrzepicy z powodu przedawkowania lub zbyt małej dawki
Brakujące informacje	Stosowanie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Krwawienie	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego	Ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem apiksabanu było kompleksowo oceniane w programach badań nieklinicznych i klinicznych apiksabanu. Najbardziej istotnymi klinicznymi działaniami

między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	niepożądanymi (ang. <i>Adverse Reactions</i>, ARs) występującymi podczas leczenia apiksabanem były działania niepożądane związane z krwawieniem. W większości przypadków, działania niepożądane związane z krwawieniem nie były ciężkie i miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenie związane z krwawieniem może być ciężkie, jeśli wystąpi w krytycznym miejscu anatomicznym, takim jak mózg. Krwawienie wewnątrzczaszkowe może prowadzić do zgonu. Zgłaszano małą częstość występowania krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień zakończonych zgonem. Ogólne ryzyko krwawienia po zastosowaniu apiksabanu w programie badań klinicznych dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (ang. <i>Atrial Fibrillation</i>, AF) było podobne, jak po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego i większe w porównaniu z warfaryną. W programie badań klinicznych, dotyczących zapobiegania ŻChZZ po zabiegu ortopedycznym ryzyko było podobne, jak w przypadku enoksaparyny oraz większe w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną u pacjentów leczonych z powodu ŻChZZ.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych Charakterystyka pacjenta: choroby współistniejące (np. wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia; czynna choroba wrzodowa żołądka i jelit; bakteryjne zapalenie wsierdza; małopłytkowość; zaburzenia płytek krwi; udar krwotoczny w wywiadzie; ciężkie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub niedawno przebyta operacja mózgu, kręgosłupa lub okulistyczna). Wywiad dotyczący przebytych chorób (np. przebyty udar, przebyte krwawienie z układu pokarmowego). Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P (P-gp) (np. leki przeciwwgrzybicze z grupy azoli, inhibitory proteazy) może prowadzić do zwiększenia stężenia apiksabanu we krwi i zwiększonego ryzyka krwawienia. Dlatego, nie zaleca się jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp. <u>Wskazanie w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu ortopedycznym</u> Charakterystyka pacjenta: wiek > 75 lat. Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego, pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych są narażeni na ryzyko wystąpienia krwaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego porażenia. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika nadtwardówkowego lub jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. Pourazowe lub wielokrotne nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe może także zwiększać takie ryzyko.

	<u>Wskazanie w leczeniu ŻChZZ</u> Jednoczesne stosowanie silnych induktorów zarówno CYP3A4, jak i P-gp może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban i nie zaleca się takiego połączenia w leczeniu ŻŻG i ZP. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano zmniejszoną skuteczność oraz zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 oraz P-gp w porównaniu do stosowania apiksabanu w monoterapii.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Charakterystyka produktu leczniczego, punkty 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9. Ulotka dla pacjenta, punkty 2,3 i 4 Lek wydawany wyłącznie na receptę. <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Karta dla Pacjenta

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Uszkodzenie wątroby	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	W całym programie badań klinicznych apiksabanu rzadko zgłaszano działania niepożądane dotyczące wątroby (ang. <i>Adverse Events</i>, AE), ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>, SAE) i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. W populacji pacjentów biorących udział w badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych, większość zdarzeń dotyczyła przejściowego zwiększenia aktywności AlAT, AspAT, bilirubiny całkowitej i (lub) ALP bezpośrednio po zabiegu operacyjnym, które ustępowało w trakcie kontynuowania leczenia badanym lekiem lub w trakcie okresu kontrolnego. We wskazaniu dotyczącym migotania przedsionków, mała częstość występowania zwiększenia wartości wyników badań czynności wątroby (ang. <i>Liver Function Test</i>, (LFT) i zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa, związanych z wpływem na wątrobę jest ważna klinicznie i potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa apiksabanu w tym wskazaniu. We wskazaniu dotyczącym leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u większości pacjentów było bezobjawowe, jednakże u niektórych pacjentów wystąpiły objawy w zależności od stopnia nasilenia choroby.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Wcześniej występujące zapalenie wątroby, marskość wątroby, stłuszczenie wątroby, nadmierne spożywanie alkoholu, złe odżywianie, współistniejąca choroba przewlekła, jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych w wątrobie (np. statyny), przedawkowanie leków,

	hipoperfuzja, transfuzja, halogenowe środki znieczulające, leki przeciwbólowe, antybiotyki hepatotoksyczne, choroba autoimmunologiczna (autoimmunologiczne zapalenie wątroby), zakażenia wirusowe (głównie HAV, HBV, HCV), choroby dziedziczne (np. choroba Wilsona).
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Charakterystyka produktu leczniczego, punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8. Ulotka dla pacjenta, punkty 2 i 4 Lek wydawany wyłącznie na receptę. <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Brak

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Możliwe ryzyko krwawienia lub zakrzepicy z powodu przedawkowania lub zbyt małej dawki	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Chociaż na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazano, że błędy medyczne występowały rzadko, przedawkowanie, jako najczęstszy błąd medyczny może mieć poważne następstwa, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Większość zdarzeń zgłoszonych w grupie błędów medycznych High Level Group Terms (HGLT) dla apiksabanu w kluczowych badaniach klinicznych zakwalifikowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i> , SAEs). Zdecydowana większość zgłoszonych przypadków przedawkowania, przypadkowego przedawkowania, zamierzonego przedawkowania lub przypadkowego narażenia przebiegała bezobjawowo. Zgłaszano pojedyncze przypadki zakończone zgonem, na skutek zamierzonego przedawkowania fenazepamu i alkoholu w celu popełnienia samobójstwa.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Skomplikowana i (lub) niejasna ulotka dla pacjenta, oznakowanie opakowania zewnętrznego i etykieta produktu leczniczego oraz kwestia użycia produktu w nagłych przypadkach.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Charakterystyka produktu leczniczego, punkty 4.2 i 4.9. Ulotka dla pacjenta, punkty 2 i 4 Lek wydawany wyłącznie na receptę. <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Brak

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Stosowanie u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek

Środki minimalizacji ryzyka

Rutynowe środki minimalizacji ryzyka

Charakterystyka produktu leczniczego, punkty 4.2, 4.4 i 5.2.

Ulotka dla pacjenta, punkty 2 i 4

Lek wydawany wyłącznie na receptę.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka

Brak

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Apixaban Orion.

II.C.2 Inne badania porejestacyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Apixaban Orion.