

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

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Apixaban Reddy. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Apixaban Reddy, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Apixaban Reddy.

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

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

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Apixaban Reddy jest zarejestrowany w poniżej wymienionych wskazaniach (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań):

Dorośli:

- Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (Apixaban Reddy 2,5mg).
- 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 niedokrwienny (ang. transient ischaemic attack, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II) (Apixaban Reddy 2,5 mg i 5 mg).
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni)(Apixaban Reddy 2,5 mg i 5 mg).

Dzieci i młodzież:

- Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz zapobieganie nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów pediatrycznych w wieku od 28. dnia życia do poniżej 18 lat.

Produkt leczniczy zawiera apiksaban jako substancję czynną, podawany jest 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 Reddy, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Apixaban Reddy 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 uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, 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 Reddy są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Apixaban Reddy 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 Reddy. 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 Potencjalne ryzyko krwawienia lub zakrzepicy z powodu przedawkowania lub niedostatecznej 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 między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem apiksabanu zostało kompleksowo ocenione w nieklinicznych i klinicznych programach dotyczących apiksabanu. Najbardziej istotne klinicznie działania niepożądane związane z leczeniem apiksabanem to krwawienia. Większość zdarzeń związanych z krwawieniem nie była poważna i miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. A krwawienie może być poważne, jeśli wystąpi w krytycznym miejscu anatomicznym, takim jak mózg. Krwawienie wewnątrzczaszkowe może być śmiertelne. Niskie wskaźniki krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień śmiertelnych wśród zgłoszeń. Ogólne ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem apiksabanu było podobne do ASA i wyższe od warfaryny w programie leczenia niezastawkowego migotania przedsionków oraz wyższe od enoksaparyny/warfaryny 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 krwawienia; czynna wrzodziejąca choroba żołądkowo-jelitowa; bakteryjne zapalenie wsierdza; małopłytkowość; zaburzenia płytek krwi; udar krwotoczny w wywiadzie; ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; oraz niedawna operacja mózgu, kręgosłupa lub okulistyczna). Przebyte choroby (np. wcześniejszy udar, wcześniejsze krwawienie z przewodu pokarmowego) Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny (P-gp) (np. azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy) może zwiększać stężenie apiksabanu we krwi i ryzyko krwawienia. W związku z tym jednoczesne stosowanie apiksabanu z inhibitorami łańcuchów CYP3A4 i P-gp nie jest zalecane. Wskazanie do zapobiegania ŻChZZ w ortopedii Charakterystyka pacjenta: wiek >75 lat Gdy stosowane jest znieczulenie zewnątrzoponowe (znieczulenie rdzeniowe/ zewnątrzoponowe) lub nakłucie rdzeniowe/nadtwardówkowe, pacjenci leczeni przeciwzakrzepowymi czynnikami w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym są narażeni na wystąpienie krwiaka zewnątrzoponowego lub rdzeniowego, co może skutkować długotrwałym lub trwałym paraliżem. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może być zwiększone przez pooperacyjne stosowanie cewników zewnątrzoponowych lub jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę. Ryzyko może być również zwiększone przez urazowe lub wielokrotne nakłucie zewnątrzoponowe lub nakłucie rdzenia kręgowego. Wskazania do leczenia ŻChZZ Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4 i P-gp może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban i nie jest zalecane w leczeniu DVT i PE. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków zaobserwowano zmniejszoną skuteczność i wyższe ryzyko krwawienia przy jednoczesnym stosowaniu apiksabanu z silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp, w porównaniu ze stosowaniem samego apiksabanu.
Środki minimalizacji	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u>

ryzyka	ChPL sekcja 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9 <u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka poza drukami informacyjnymi:</u> Lek wydawany wyłącznie na receptę <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Karta pacjenta
--------	---

Istotne potencjalne ryzyko: Uszkodzenie wątroby	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	W całym programie klinicznym apiksabanu odnotowano rzadkie zdarzenia niepożądane związane z wątrobą, SAE (ciężkie zdarzenia niepożądane, ang. serious adverse event) i nieprawidłowości laboratoryjne. W populacji ortopedycznej zapobiegającej ŻChZZ większość zdarzeń pooperacyjnych było przejściowe podwyższenie ALT, AST, bilirubiny całkowitej i/lub ALP, które ustąpiły podczas kontynuacji stosowania badanego leku lub w okresie obserwacji. We wskazaniu migotania przedsionków (AF, ang. atrial fibrillation), niska częstotliwość podwyższonych wartości LFT i zdarzeń bezpieczeństwa związanych z wątrobą jest klinicznie istotna i potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa apiksabanu w tym wskazaniu. W leczeniu i zapobieganiu nawrotom ŻChZZ większość pacjentów, u których wystąpiło podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, było bezobjawowe, jednak niektórzy pacjenci doświadczali objawów w zależności od ciężkości stanu.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Wcześniejsze zapalenie wątroby, marskość wątroby, stłuszczenie wątroby, spożywanie alkoholu, złe odżywianie, współistniejące choroby przewlekłe, jednoczesne podawanie leków metabolizowanych przez wątrobę (np. metabolizowanych przez wątrobę (np. statyn), przedawkowanie leków, hipoperfuzja, transfuzja, anestetyki halogenowe, leki przeciwbólowe, antybiotyki hepatotoksyczne, choroby autoimmunologiczne (autoimmunologiczne zapalenie wątroby), wirusy (głównie HAV, HBV, HCV), choroby dziedziczne (np. choroba Wilsona).
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> ChPL sekcja 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8 <u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka poza drukami informacyjnymi:</u> Lek wydawany wyłącznie na receptę <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Brak

Istotne potencjalne ryzyko: Potencjalne ryzyko krwawienia lub zakrzepicy z powodu przedawkowania lub niedostatecznej dawki.	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Chociaż dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu wykazały, że błędy lekowe występują rzadko, przedawkowanie jako najbardziej rozpowszechniony błąd lekowy ma potencjalnie poważne konsekwencje ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Większość zdarzeń zgłoszonych w ramach HGLT błędów w stosowaniu leków dla apiksabanu w kluczowych badaniach były SAE. Zdecydowana większość przypadków przedawkowania, przypadkowego przedawkowania, celowego przedawkowania lub przypadkowej ekspozycji przebiegała bezobjawowo. Wystąpił jeden przypadek śmiertelny w wyniku celowego przedawkowania samobójczego fenazepamem i alkoholem.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka obejmują złożone/niejasne informacje dla pacjenta, opakowanie i etykietę produktu oraz stosowanie produktu w sytuacjach awaryjnych
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> ChPL sekcja 4.2 i 4.9 <u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka poza drukami informacyjnymi:</u> Lek wydawany wyłącznie na receptę <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Brak
Brakujące informacje: Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek	
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> ChPL sekcja 4.2, 4.4 i 5.2 <u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka poza drukami informacyjnymi:</u> Lek wydawany wyłącznie na receptę <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> 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 Reddy.

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

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