

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg apixabanu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 2,5 mg potahovaná tableta obsahuje 51,97 mg laktosy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Žluté kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 6,00 mm s vyraženým „IU1“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Prevence žilních tromboembolických příhod (venous thromboembolic events - VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk ≥ 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA $\geq$ II).

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých (pro hemodynamicky nestabilní pacienty s PE viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Léčba žilní tromboembolie (VTE) a prevence rekurentní VTE u pediatrických pacientů od 28 dnů do méně než 18 let věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence VTE (VTEp): elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu u dospělých

Doporučená dávka apixabanu je 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka má být užita 12 až 24 hodin po operaci.

Lékař může zvážit potenciální přínos časnějšího užití antikoagulace k profylaxi VTE stejně jako rizika pooperačního krvácení při rozhodování o době podání během tohoto časového okna.

Pacienti podstupující náhradu kyčelního kloubu:

Doporučená délka léčby je 32 až 38 dnů.

Pacienti podstupující náhradu kolenního kloubu:

Doporučená délka léčby je 10 až 14 dnů.

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf)

Doporučená dávka apixabanu je 5 mg perorálně 2x denně.

Snížení dávky

Doporučená dávka apixabanu je 2,5 mg perorálně 2x denně u pacientů s NVAf a za přítomnosti nejméně dvou z následujících skutečností: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo kreatinin v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l).

Léčba má být dlouhodobá.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE) u dospělých

Doporučená dávka apixabanu pro léčbu akutní DVT a léčbu PE je 10 mg užívaných perorálně 2x denně po dobu prvních 7 dnů; poté se užívá 5 mg perorálně 2x denně. Podle dostupných doporučených lékařských postupů má krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávná operace, úraz, znehybnění).

Doporučená dávka apixabanu pro prevenci rekurentní DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálně 2x denně. Je-li prevence rekurentní DVT a PE indikována, má se dávka 2,5 mg 2x denně nasadit po dokončení šestiměsíční léčby apixabanem 5 mg 2x denně nebo jiným antikoagulanciem, jak ukazuje Tabulka 1 (viz také bod 5.1).

Tabulka 1: Doporučená dávka (VTE)

	Rozpis dávkování	Maximální denní dávka
Léčba DVT nebo PE	10 mg 2x denně po dobu prvních 7 dnů	20 mg
	poté 5 mg 2x denně	10 mg
Prevence rekurentní DVT a/nebo PE po dokončení 6 měsíců léčby DVT nebo PE	2,5 mg 2x denně	5 mg

Celkové trvání léčby musí být upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4).

Léčba žilní tromboembolie (VTE) a prevence rekurentní VTE u pediatrických pacientů

Léčba apixabanem u pediatrických pacientů od 28 dnů věku do méně než 18ti let má být zahájena po alespoň 5ti dnech úvodní parenterální antikoagulační terapie (viz bod 5.1).

Léčba apixabanem u pediatrických pacientů je založena na dávkování dle hmotnosti. Doporučená dávka apixabanu u pediatrických pacientů s hmotností ≥ 35 kg je uvedena v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené dávkování pro léčbu žilní tromboembolie (VTE) a prevenci rekurentní VTE u pediatrických pacientů s hmotností ≥ 35 kg (po počáteční parenterální antikoagulaci)

	Den 1-7		Den 8 a dále	
Tělesná hmotnost (kg)	Dávkování	Maximální denní dávka	Dávkování	Maximální denní dávka
≥ 35	10 mg dvakrát denně	20 mg	5 mg dvakrát denně	10 mg

Pro pediatrické pacienty s hmotností < 35 kg se řiďte souhrnem údajů o přípravku pro apixaban granulát v kapslích a apixaban potahovaný granulát v sáčcích.

Na základě doporučení pro léčbu žilní tromboembolie (VTE) u pediatrické populace má být délka celkové léčby individualizována po pečlivém zhodnocení přínosu léčby a rizika krvácení (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka u dospělých a pediatrických pacientů

Vynechaná ranní dávka se má užít ihned, jakmile si jí pacient všimne, a může být užita společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít pouze tentýž večer, pacient nesmí užít dvě dávky následující ráno. Pacient má pokračovat v užívání pravidelné dávky dvakrát denně podle doporučení následující den.

Převedení léčby

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek Apixaban Accord (a naopak) může být provedeno v následující plánované dávce (viz bod 4.5). Tyto léčivé přípravky nemají být podávány současně.

Převedení léčby z antagonisty vitamínu K (VKA) na přípravek Apixaban Accord

Při převádění pacienta z léčby antagonistou vitamínu K (VKA) na přípravek Apixaban Accord je třeba vysadit warfarin nebo jinou léčbu VKA a nasadit přípravek Apixaban Accord, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) < 2.

Převedení z přípravku Apixaban Accord na léčbu VKA

Při převádění pacienta z přípravku Apixaban Accord na léčbu VKA, je třeba pokračovat v podávání přípravku Apixaban Accord nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech společného podávání přípravku Apixaban Accord a léčby VKA, je třeba zjistit INR před další plánovanou dávkou přípravku Apixaban Accord. Ve společném podávání přípravku Apixaban Accord a léčby VKA, je třeba pokračovat, dokud nebude INR ≥ 2 .

Pro pediatrické pacienty nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší pacienti

VTEp a VTEt – Není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

NVAF – Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou splněna kritéria pro snížení dávky (viz *Snížení dávky* na začátku bodu 4.2).

Porucha funkce ledvin

Dospělí pacienti

U dospělých pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin platí následující doporučení:

- pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurentní DVT a PE (VTEp) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).
- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a hodnotou kreatininu v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l) spojenou s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg, je snížení dávky nezbytné (viz výše uvedený odstavec týkající se snížení dávky). Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věk, tělesná hmotnost), není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) platí tato doporučení (viz body 4.4 a 5.2):

- pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurentní DVT a PE (VTEt) je třeba užívat apixaban s opatrností;
- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF: mají pacienti dostávat nižší dávku apixabanu, 2,5 mg 2x denně.

U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nebo u pacientů podstupujících dialýzu nejsou klinické zkušenosti, a proto se apixaban nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Na základě údajů o dospělých a omezených údajích u pediatrických pacientů (viz bod 5.2) není u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Apixaban se u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Přípravek Apixaban Accord je kontraindikován u dospělých pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení (viz bod 4.3).

Přípravek se nedoporučuje podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Přípravek se má používat s opatrností u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B). U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy alaninaminotransferázou (ALT) / aspartátaminotransferázou (AST) $> 2 \times$ ULN nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5 \times$ ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Apixaban Accord užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Apixaban Accord mají být provedeny testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl studován u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Tělesná hmotnost

VTEp a VTEt - Není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2)

NVAF - Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou splněna kritéria pro snížené dávkování (viz *Snížené dávkování* na začátku bodu 4.2).

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu s fixní dávkou podle hmotnosti (viz bod 4.2).

Pohlaví

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2)

Pacienti podstupující katetrizační ablaci (NVAF)

Pacienti podstupující katetrizační ablaci mohou pokračovat v užívání apixabanu (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Pacienti podstupující kardioverzi

Dospělým pacientům s NVAF, kteří vyžadují kardioverzi, lze nasadit apixaban nebo pokračovat v jeho podávání.

U pacientů dříve neléčených antikoagulancii je nutné před kardioverzí zvážit použití zobrazovací metody (např. transezofageální echokardiografie (TEE) nebo počítačové tomografie (CT)) v souladu se zavedenými lékařskými postupy za účelem vyloučení trombu v levé síni.

U pacientů, kteří zahajují léčbu apixabanem, je třeba před kardioverzí podávat 5 mg 2x denně po dobu nejméně 2,5 dne (5 jednotlivých dávek), což zajistí adekvátní antikoagulaci (viz bod 5.1). Pokud

pacient splňuje kritéria pro snížení dávky (viz výše uvedené body *Snížení dávky* a *Porucha funkce ledvin*), dávkovací režim se změní na 2,5 mg apixabanu 2x denně po dobu nejméně 2,5 dne (5 jednotlivých dávek).

Pokud je kardioverze nutná provést ještě před podáním 5 dávek apixabanu, podá se jednorázová nasycovací dávka 10 mg následovaná 5 mg 2x denně. Pokud pacient splňuje kritéria pro snížení dávky, dávkovací režim se změní na 5mg jednorázovou nasycovací dávku následovanou 2,5 mg 2x denně (viz výše uvedené body *Snížení dávky* a *Porucha funkce ledvin*) (viz bod 5.1). Nasycovací dávka by měla být podána nejméně 2 h před kardioverzí.

U všech pacientů podstupujících kardioverzi je nutné před kardioverzí potvrdit, že pacient užil apixaban podle předpisu. Při rozhodování o zahájení a délce léčby je nutné vzít v potaz zavedené doporučené postupy pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

Pacienti s NVAf a akutním koronárním syndromem (ACS) a/nebo perkutánní koronární intervencí (PCI)

U pacientů s NVAf a ACS a/nebo PCI (po dosažení hemostázy) jsou s léčbou apixabanem v doporučené dávce v kombinaci s protidestičkovými léky omezené zkušenosti (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Apixaban Accord u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do 18 let nebyla stanovena v jiných indikacích než je léčba žilní tromboembolie (VTE) a prevence recidivující VTE. Nejsou k dispozici žádné údaje o použití u novorozenců a v jiných indikacích (viz také bod 5.1). Proto se použití přípravku Apixaban Accord u novorozenců a pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do 18 let v jiných indikacích než je léčba VTE a prevence recidivující VTE nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Apixaban Accord u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena pro indikaci prevence tromboembolie. V současnosti dostupné údaje o prevenci tromboembolických příhod jsou popsány v bodě 5.1, nelze však poskytnout žádné doporučení týkající se dávky.

Způsob podání u dospělých a pediatrických pacientů

Perorální podání.

Přípravek Apixaban Accord se má zapíjet vodou, lze ho užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Apixaban Accord rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5 % roztoku glukózy ve vodě (G5W) či v jablečném džusu nebo je lze smíchat s jablečným protlakem a ihned podat perorálně (viz bod 5.2). Případně lze tablety přípravku Apixaban Accord rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo G5W a ihned podat nazogastickou sondou (viz bod 5.2).

Rozdrcené tablety přípravku Apixaban Accord jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečném džusu a jablečném protlaku po dobu až 4 hodin.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní klinicky významné krvácení.
- Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 5.2).
- Léze nebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácení. Toto může zahrnovat současný nebo nedávný gastrointestinální vřed, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávná operace mozku, míchy nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známé nebo suspektní jícnové varixy,

arteriovenózní malformace, vaskulární aneurysma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality.

- Souběžná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, dabigatran etexilate atd.), vyjma specifických případů převodu antikoagulační terapie (viz bod 4.2), kdy je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení otevřeného centrálního žilního nebo tepenného katetru nebo kdy je UFH podáván během katetrizační ablace kvůli fibrilaci síní (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

Podobně jako při užívání jiných antikoagulancií mají být pacienti užívající apixaban pečlivě sledováni s ohledem na známky krvácení. Doporučuje se, aby byl přípravek používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání apixabanu se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení (viz body 4.8 a 4.9).

I když léčba apixabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, ve výjimečných situacích, kdy může znalost expozice apixabanu pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování a naléhavé operaci, může být užitečný kalibrovaný kvantitativní test anti-Faktor Xa aktivity (viz bod 5.1).

Pro dospělé je k dispozici specifické reverzní činidlo (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamický účinek apixabanu. Jeho bezpečnost a účinnost však u pediatrických pacientů nebyla stanovena (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi čerstvé zmrazené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. S použitím přípravků se 4faktorovým PCC k zastavení krvácení u pediatrických a dospělých pacientů, kteří dostávali apixaban, však neexistují žádné klinické zkušenosti.

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je souběžná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii kontraindikována (viz bod 4.3).

Souběžné užívání apixabanu s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení (viz bod 4.5).

Jsou-li pacienti léčeni souběžně selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo nesteroidními protizánětlivými léky (NSA), včetně kyseliny acetylsalicylové, je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Po operaci se souběžné podávání jiných inhibitorů agregace destiček spolu s apixabanem nedoporučuje.

U pacientů s fibrilací síní a stavy vyžadujícími monoterapii nebo duální antiagregační terapii by se dříve, než se tato léčba zkombinuje s apixabanem, měly pečlivě vyhodnotit možné výhody proti potenciálním rizikům.

V klinické studii u dospělých pacientů s fibrilací síní zvýšilo souběžné užívání kyseliny acetylsalicylové (ASA) riziko závažného krvácení u apixabanu z 1,8 % za rok na 3,4 % za rok a u rizika krvácení u warfarinu došlo ke zvýšení z 2,7 % za rok na 4,6 % za rok. V této klinické studii byla v omezené míře (2,1 %) použita souběžná duální antiagregační terapie (viz bod 5.1).

Klinická studie zahrnovala pacienty s fibrilací síní s ACS a/nebo podstupující PCI a plánované období léčby inhibitorem P2Y12, s ASA nebo bez ní, a perorálním antikoagulanciem (buď apixabanem, nebo VKA) po dobu 6 měsíců. Souběžné užívání ASA zvýšilo riziko závažného nebo CRNM (klinicky významného nežávaného) krvácení (definováno dle ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis) u pacientů léčených apixabanem z 16,4 % za rok na 33,1 % za rok (viz bod 5.1).

V klinické studii s pacienty s vysoce rizikovým post-akutním koronárním syndromem bez fibrilace síní, kteří se vyznačovali mnohonásobnými srdečními a nesrdečními komorbiditami a kteří dostávali ASA nebo kombinaci ASA a klopidoogrelu, bylo hlášeno významné zvýšení rizika závažného krvácení podle ISTH u apixabanu (5,13 % za rok) ve srovnání s placebem (2,04 % za rok).

Ve studii CV185325 nebyly u 12 pediatrických pacientů léčených současně apixabanem a ASA ≤ 165 mg denně hlášeny žádné klinicky významné krvácivé příhody.

Použití trombolitik k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

S použitím trombolitik k léčbě akutní cévní mozkové příhody u pacientů užívajících apixaban jsou velmi omezené zkušenosti (viz bod 4.5).

Pacienti s umělými srdečními chlopněmi

U pacientů s umělými srdečními chlopněmi a s atriální fibrilací nebo bez ní nebyla bezpečnost a účinnost apixabanu studována. Použití apixabanu se proto za těchto okolností nedoporučuje.

Apixaban nebyl studován u pediatrických pacientů s umělými srdečními chlopněmi, proto se jeho použití nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulační (DOAC) zahrnující apixaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

Operace a invazivní výkony

Apixaban se má být vysadit nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, u nichž nelze vyloučit pravděpodobnost klinicky významného krvácení, nebo u kterých by riziko krvácení bylo nepřijatelné.

Apixaban se má být vysadit nejméně 24 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony s nízkým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, u nichž se očekává, že každé krvácení, které se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu nebo bude snadno kontrolovatelné.

Jestliže nelze odložit operaci nebo invazivní výkon, je třeba dbát řádné opatrnosti a vzít v úvahu zvýšené riziko krvácení. Toto riziko krvácení se má vážit oproti naléhavosti zásahu.

V podávání přípravku apixabanu se má pokračovat co nejdříve po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku, jakmile to dovoluje klinický stav a je ustavena hemostáza (informace ke kardioverzi viz bod 4.2).

U pacientů podstupujících katetrizační ablaci kvůli fibrilaci síní není nutné léčbu apixabanem přerušovat (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Dočasné přerušení

Přerušení podávání antikoagulačních, včetně apixabanu, kvůli aktivnímu krvácení, elektivní operaci nebo invazivním výkonům vystavuje pacienty zvýšenému riziku trombózy. Je třeba se vyhnout výpadkům léčby, a pokud musí být z jakéhokoliv důvodu apixaban dočasně vysazen, je třeba obnovit terapii co nejdříve.

Spinální/epidurální anestézie nebo punkce

Když se použije neuraxiální anestézie (spinální/epidurální anestézie) nebo spinální/epidurální punkce, jsou pacienti léčení trombolitiky v prevenci tromboembolických komplikací vystaveni riziku rozvoje

epidurálního nebo spinálního hematomu, což může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko takových příhod může zvýšit pooperační použití zavedených vnitřních epidurálních katetrů nebo souběžné užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Zavedené epidurální nebo intratekální katetry musí být odstraněny nejméně pět hodin před první dávkou apixabanu. Také traumatická nebo opakovaná epidurální nebo spinální punkce může riziko zvýšit. Pacienti musí být často monitorováni kvůli příznakům a symptomům neurologického zhoršení (např. strnulost nebo slabost nohou, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Jestliže je zaznamenáno neurologické zhoršení, je nezbytná urgentní diagnóza a léčba. Před neuroaxiálním zákrokem má lékař zvážit potenciální benefit proti riziku u pacientů na antikoagulanciích nebo u těch, kteří mají dostávat antikoagulancia kvůli tromboprofylaxi.

Nejsou klinické zkušenosti s použitím apixabanu při zavedeném intratekálním nebo epidurálním katetru. Pokud by se taková potřeba vyskytla, měla by podle obecných farmakokinetických vlastností apixabanu nastat prodleva v intervalu 20-30 hodin (tj. dvojnásobek poločasu) mezi poslední dávkou apixabanu a odstraněním katetru, a před odstraněním katetru by se měla vynechat nejméně jedna dávka. Další dávka apixabanu se může podat nejméně pět hodin po odstranění katetru. Podobně jako u všech nových antikoagulačních léčivých přípravků jsou zkušenosti při neuraxiální blokádě omezené, a proto se doporučuje extrémní opatrnost při použití apixabanu v přítomnosti neuraxiální blokady.

Nejsou k dispozici žádné údaje o načasování zavedení nebo odstranění neuraxiálního katétru u pediatrických pacientů užívajících apixaban. V takových případech je třeba apixaban přerušit a zvážit krátkodobě působící parenterální antikoagulancium.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE nebo pacienti, kteří potřebují trombolýzu nebo plicní embolektomii.

U pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo se u nich uvažuje o trombolýze nebo plicní embolektomii, se apixaban nedoporučuje jako alternativa k nefrakcionovanému heparinu, protože v těchto klinických situacích nebyla bezpečnost a účinnost apixabanu stanovena.

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním mohou být vystaveni vysokému riziku venózní tromboembolie a krvácivých příhod. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům (také viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Dospělí pacienti

Omezená klinická data ukazují zvýšenou koncentraci apixabanu v plazmě u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. V prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), léčbě DVT, léčbě PE a prevenci rekurentní DVT a PE (VTEt) se musí apixaban užívat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min), (viz body 4.2 a 5.2).

Pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF musí pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) a pacienti s kreatininem v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) ve spojení s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou váhou ≤ 60 kg dostávat nižší dávku apixabanu, 2,5 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min, nebo u pacientů podstupujících dialýzu nejsou klinické zkušenosti, proto se apixaban nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebyli studováni, a proto by neměli užívat apixaban (viz body 4.2 a 5.2).

Starší pacienti

Vyšší věk může zvýšit riziko krvácení (viz bod 5.2).

Také kombinaci apixabanu s ASA u starších pacientů je třeba používat s opatrností z důvodu možného vyššího rizika krvácení.

Tělesná hmotnost

Nižší tělesná hmotnost (< 60 kg) může zvýšit riziko krvácení (viz bod 5.2) u dospělých pacientů.

Pacienti s poruchou funkce jater

Apixaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení (viz bod 4.3).

Přípravek se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Přípravek se má používat opatrně u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B) (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy ALT/AST > 2x ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ x ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto se musí apixaban v této populaci používat s opatrností (viz bod 5.2). Před nasazením apixabanu musí být provedeny testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl studován u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Interakce s inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a P-glykoproteinu (P-gp)

Použití apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni celkově podávanými silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, jako jsou například azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir). Tyto léčivé přípravky mohou zvyšovat expozici apixabanu dvojnásobně (viz bod 4.5) nebo vícenásobně v případě přítomnosti přídatných faktorů, které zvyšují expozici apixabanu (např. těžká porucha funkce ledvin).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o pediatrických pacientech, kteří jsou souběžně léčeni silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp (viz bod 4.5).

Interakce s induktory CYP3A4 a P-gp

Současné použití přípravku Apixaban Accord se silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může vést k ~ 50 % snížení expozice apixabanu. V klinické studii u pacientů s fibrilací síní byla při současném podávání apixabanu a silných induktorů CYP3A4 a P-gp pozorována snížená účinnost a vyšší riziko krvácení ve srovnání s podáváním apixabanu samostatně.

U pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp platí tato doporučení (viz bod 4.5):

- pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, pro prevenci mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurentní DVT a PE je třeba apixaban užívat s opatrností;
- pro léčbu DVT a léčbu PE se apixaban užívat nemá, protože může mít nižší účinnost.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o pediatrických pacientech, kteří jsou souběžně léčeni silnými induktory CYP3A4 a P-gp (viz bod 4.5).

Operace zlomeniny v oblasti proximálního femuru

Apixaban nebyl hodnocen v klinických studiích z hlediska účinnosti a bezpečnosti u pacientů, kteří podstupují operaci zlomeniny v oblasti proximálního femuru. Proto se u těchto pacientů jeho použití nedoporučuje.

Laboratorní parametry

Testy srážlivosti [např. protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)] jsou podle očekávání ovlivněny mechanismem účinku apixabanu. Při očekávané léčebné dávce byly zaznamenány malé změny těchto testů, které rovněž velmi kolísaly (viz bod 5.1).

Informace o pomocných látkách

Přípravek Apixaban Accord obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání apixabanu s ketokonazolem (400 mg 1x denně), silným inhibitorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k dvojnásobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,6násobnému zvýšení průměrné C_{max} apixabanu.

Užívání apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří současně systémově užívají silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou azolová antimykotika (například ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) (viz bod 4.4).

Očekává se, že léčivé látky, které se nepovažují za silné inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, (např. amiodaron, klarithromycin, diltiazem, flukonazol, naproxen, chinidin, verapamil) zvyšují plazmatické koncentrace apixabanu minimálně. Při současném podávání s látkami, které nejsou silnými inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, není nutná úprava dávky apixabanu. Například diltiazem (360 mg 1x denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4 a slabý inhibitor P-gp, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,3násobnému zvýšení C_{max} . Naproxen (500 mg v jediné dávce), který je inhibitorem P-gp, ale ne CYP3A4, vedl k 1,5násobnému a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC a respektive C_{max} apixabanu. Klarithromycin (500 mg, 2x denně), který je inhibitorem P-gp a silným inhibitorem CYP3A4, vedl k 1,6násobnému a 1,3násobnému zvýšení průměrné AUC a respektive C_{max} apixabanu.

Induktory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání apixabanu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k přibližně 54% a 42% snížení průměrné AUC a C_{max} apixabanu. Současné použití apixabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může také vést k nižší plazmatické koncentraci apixabanu. Při současném podávání těchto léčivých přípravků není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak u pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp by se pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, pro prevenci mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurentní DVT a PE měl apixaban užívat s opatrností. Apixaban se nedoporučuje pro léčbu DVT a PE u pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp, protože účinnost může být snížena (viz bod 4.4).

Antikoagulancia, inhibitory agregace destiček, SSRIs/SNRI a NSA

Z důvodu zvýšeného rizika krvácení je souběžná léčba s jakýmkoli jinými antikoagulancii kontraindikována, vyjma specifických případů převodu antikoagulační terapie, kdy je UFH podáván v dávkách nezbytných pro udržení otevřeného centrálního žilního nebo tepenného katetru nebo kdy je UFH podáván během katetrizační ablace kvůli fibrilaci síní (viz bod 4.3).

Po kombinovaném podávání enoxaparinu (40 mg v jedné dávce) s apixabanem (5 mg v jedné dávce) byl pozorován doplňkový účinek na účinnost proti faktoru Xa.

Při současném podávání apixabanu s ASA 325 mg 1x denně nebyly zjištěny farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce.

V klinických hodnoceních fáze I nebylo při současném podávání s klopido-grelem (75 mg 1x denně) nebo s kombinací klopido-grelu 75 mg a ASA 162 mg 1x denně, nebo s prasugrelem (60 mg a dále 10 mg 1x denně) prokázáno významné prodloužení doby krvácení nebo další inhibice agregace destiček ve srovnání s podáváním antiagregancií bez apixabanu. Nárůsty v testech srážlivosti (PT, INR a aPTT) byly konzistentní s účinky samotného apixabanu.

Naproxen (500 mg), inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC, respektive C_{max} apixabanu. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci destiček indukovanou kyselinou arachidonovou a žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení.

Navzdory těmto zjištěním se může u jednotlivců objevit výraznější farmakodynamická odpověď při současném podávání antiagregancií s apixabanem. Apixaban je nutné užívat s opatrností při současné léčbě se SSRIs/SNRI, NSA, ASA a/nebo inhibitory P2Y₁₂, protože tyto léčivé přípravky typicky zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.4.).

Se souběžným podáváním jiných inhibitorů agregace destiček (jako jsou antagonisté receptorů GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextran nebo sulfinpyrazon) či trombolitik jsou omezené zkušenosti. Jelikož tyto látky zvyšují riziko krvácení, souběžné podávání těchto přípravků s apixabanem se nedoporučuje (viz bod 4.4.).

Ve studii CV185325 nebyly u 12 pediatrických pacientů léčených současně apixabanem a ASA ≤ 165 mg denně hlášeny žádné klinicky významné krvácivé příhody.

Jiné současně podávané léky

Při současném podání apixabanu s atenololem nebo famotidinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce. Současné podávání apixabanu 10 mg s atenololem 100 mg nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetiku apixabanu. Následně po podání těchto dvou přípravků současně byla průměrná AUC a C_{max} apixabanu o 15 % resp. 18 % nižší než při samostatném podání. Podání apixabanu 10 mg s famotidinem 40 mg nemělo žádný vliv na AUC nebo C_{max} apixabanu.

Účinek apixabanu na jiné léčivé přípravky

In vitro studie apixabanu neprokázaly inhibiční účinek na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) v koncentracích, které byly významně vyšší než maximální plazmatická koncentrace zaznamenaná u pacientů. Apixaban neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 v koncentracích do 20 μM . Proto se neočekává, že by apixaban měnil metabolickou clearance současně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány těmito enzymy. Apixaban není významným inhibitorem P-gp.

V klinických hodnoceních provedených u zdravých subjektů, jak je popsáno níže, apixaban významně nezměnil farmakokinetiku digoxinu, naproxenu nebo atenololu.

Digoxin

Současné podávání apixabanu (20 mg 1x denně) a digoxinu (0,25 mg 1x denně), substrátu P-gp, neovlivnilo AUC nebo C_{max} digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P-gp.

Naproxen

Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a naproxenu (500 mg), běžně používaného NSA, nemělo žádný vliv na AUC nebo C_{max} naproxenu.

Atenolol

Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a atenololu (100 mg), běžně používaného beta blokátoru, neměnilo farmakokinetiku atenololu.

Aktivní uhlí

Podávání aktivního uhlí snižuje expozici apixabanu (viz bod 4.9).

Pediatrická populace

Interakční studie nebyly u dětí provedeny.

Výše uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělých a u pediatrické populace je třeba vzít v úvahu upozornění v bodě 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití apixabanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie u zvířat neprokazují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání apixabanu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se apixaban nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly exkreci apixabanu do mléka (viz bod 5.3). Nemůže být vyloučeno riziko pro kojené dítě.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání apixabanu.

Fertilita

Studie u zvířat, kterým byl podáván apixaban, neprokázaly vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Apixaban Accord nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost apixabanu byla studována u dospělých v sedmi klinických studiích fáze III zahrnujících přes 21 000 pacientů: přes 5 000 pacientů ve studiích VTEp, přes 11 000 pacientů ve studiích NVAf

a přes 4 000 pacientů ve studiích léčby VTE (VTET), s průměrnou celkovou expozicí 20 dnů, resp. 1,7 roku a 221 dnů (viz bod 5.1).

Časté nežádoucí účinky byly krvácení, kontuze, epistaxe a hematom (viz Tabulka 3, uvádějící profil a četnost nežádoucích účinků podle indikace).

Ve studiích VTET mělo nežádoucí účinky celkem 11 % pacientů léčených apixabanem 2,5 mg dvakrát denně. Ve studiích apixabanu ve srovnání s enoxaparinem byla celková četnost výskytu nežádoucích účinků spojených s krvácením 10 %.

Ve studiích NVAF byla celková četnost výskytu nežádoucích účinků souvisejících s krvácením u apixabanu 24,3 % ve studii apixabanu ve srovnání s warfarinem a 9,6 % ve studii apixabanu ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou. Ve studii apixabanu ve srovnání s warfarinem byla četnost výskytu závažného gastrointestinálního krvácení podle ISTH (včetně horního GI, dolního GI a krvácení z rektu) u apixabanu 0,76 %/rok. Četnost výskytu závažného nitroočního krvácení podle ISTH u apixabanu byla 0,18 %/rok.

Ve studiích VTET byla celková četnost výskytu nežádoucích účinků souvisejících s krvácením u apixabanu 15,6 % ve studii apixabanu ve srovnání s enoxaparinem/warfarinem a 13,3 % ve studii apixabanu ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené pod záhlavím jednotlivých tříd orgánových systémů a četností s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit) u dospělých pro VTET, resp. NVAF VTET a u pediatrických pacientů od 28 dnů do < 18 let věku pro žilní tromboembolii (VTE) a prevenci rekurentní VTE.

Četnosti nežádoucích účinků uvedené v tabulce 3 u pediatrických pacientů jsou odvozeny ze studie CV185325, ve které pacienti užívali apixaban k léčbě žilní tromboembolie (VTE) a prevenci rekurentní VTE.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky v tabulce

Třídy orgánových systémů	Prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp)	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAf, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAf)	Léčba DVT a PE, a prevence rekurentní DVT a PE (VTEt) u dospělých	Léčba VTE a prevence recidivující VTE u pediatrických pacientů o 28 dnů do méně než 18 let
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>				
Anémie	Časté	Časté	Časté	Časté
Trombocytopenie	Méně časté	Méně časté	Časté	Časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe	Vzácné	Méně časté	Méně časté	Časté [‡]
Pruritus	Méně časté	Méně časté	Méně časté*	Časté
Angioedém	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Mozkové krvácení [†]	Není známo	Méně časté	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy oka</i>				
Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení)	Vzácné	Časté	Méně časté	Není známo
<i>Cévní poruchy</i>				
Krvácení, hematom	Časté	Časté	Časté	Časté
Hypotenze (včetně procedurální hypotenze)	Méně časté	Časté	Méně časté	Časté
Intraabdominální krvácení	Není známo	Méně časté	Není známo	Není známo
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
Epistaxe	Méně časté	Časté	Časté	Velmi časté
Hemoptýza	Vzácné	Méně časté	Méně časté	Není známo
Krvácení do dýchacího traktu	Není známo	Vzácné	Vzácné	Není známo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
Nauzea	Časté	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Méně časté	Časté	Časté	Není známo
Krvácení z hemoroidů	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo
Krvácení z úst	Není známo	Méně časté	Časté	Není známo
Hematochezie	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Časté
Rektální krvácení, krvácení z dásní	Vzácné	Časté	Časté	Časté
Retroperitoneální krvácení	Není známo	Vzácné	Není známo	Není známo
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				
Abnormální funkční jaterní test, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bilirubin v krvi	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Časté
Zvýšená gamaglutamyltransferáza	Méně časté	Časté	Časté	Není známo
Zvýšená alaninaminotransferáza	Méně časté	Méně časté	Časté	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>				
Kožní vyrážka	Není známo	Méně časté	Časté	Časté
Alopecie	Vzácné	Méně časté	Méně časté	Časté
Erythema multiforme	Není známo	Velmi vzácné	Není známo	Není známo

Třídy orgánových systémů	Prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp)	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAf, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAf)	Léčba DVT a PE, a prevence rekurentní DVT a PE (VTET) u dospělých	Léčba VTE a prevence recidivující VTE u pediatrických pacientů o věku 28 dnů do méně než 18 let
Kožní vaskulitida	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
Svalové krvácení	Vzácné	Vzácné	Méně časté	Není známo
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				
Hematurie	Méně časté	Časté	Časté	Časté
Nefropatie související s antikoagulancii	Není známo	Není známo	Není známo	Není známo
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení	Méně časté	Méně časté	Časté	Velmi časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
Krvácení v místě aplikace	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo
<i>Vyšetření</i>				
Pozitivní okultní krvácení	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>				
Kontuze	Časté	Časté	Časté	Časté
Krvácení po zákroku (včetně hematomu po zákroku, krvácení z rány, hematomu v místě cévního vpichu a krvácení v místě katetru), sekrece z rány, krvácení v místě incize (včetně hematomu v místě incize), operační krvácení	Méně časté	Méně časté	Méně časté	Časté
Traumatické krvácení	Není známo	Méně časté	Méně časté	Není známo

* Ve studii CV185057 (dlouhodobá prevence VTE) se nevyskytly žádné případy generalizovaného pruritu.

† Pojem „Mozkové krvácení“ zahrnuje jakékoli intrakraniální nebo intraspinální krvácení (tj. hemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo krvácení do putamen nebo mozečku a intraventrikulární nebo subdurální krvácení).

‡ Zahrnuje anafylaktickou reakci, přecitlivělost na léky a hypersenzitivitu.

§ Zahrnuje silné menstruační krvácení, intermenstruační krvácení a vaginální krvácení.

Použití apixabanu může být spojeno s vyšším rizikem okultního nebo zjevného krvácení z kterékoli tkáně nebo orgánu, které může vést k posthemoragické anémii. Znamky, příznaky a závažnost budou kolísat podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost apixabanu byla zkoumána v 1 klinické studii fáze I a 3 klinických studiích fáze II/III, kterých se zúčastnilo 970 pacientů. Z těchto pacientů 568 pacientů dostalo jednu nebo více dávek apixabanu s průměrnou celkovou expozicí 1, 24, 331 a 80 dní (viz bod 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabanu upravené podle hmotnosti ve formě apixabanu odpovídající věku.

Celkově byl bezpečnostní profil apixabanu u pediatrických pacientů ve věku 28 dní až < 18 let podobný jako u dospělých a byl obecně konzistentní napříč různými dětskými věkovými skupinami.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pediatrických pacientů byly epistaxe a abnormální vaginální krvácení (profil nežádoucích účinků a frekvence podle indikace viz tabulka 3).

U pediatrických pacientů byly epistaxe (velmi časté), abnormální vaginální krvácení (velmi časté), hypersenzitivita a anafylaxe (časté), pruritus (časté), hypotenze (časté), hematochezie (časté), zvýšená aspartátaminotransferáza (časté), alopecie (častá) a krvácení po zákroku (časté) hlášeny častěji ve srovnání s dospělými léčenými apixabanem, ale ve stejné frekvenční kategorii jako u pediatrických pacientů ve skupině standardní péče (SOC); jedinou výjimkou bylo abnormální vaginální krvácení, které bylo ve skupině SOC hlášeno jako časté. Ve všech případech kromě jednoho bylo u pediatrických pacientů, kteří dostávali souběžnou chemoterapii pro základní maligní onemocnění, hlášeno zvýšení jaterních transamináz.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. V případě výskytu hemoragických komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Má se zvážít zahájení vhodné léčby, např. chirurgická zástava krvácení, transfuze mražené plazmy nebo podání látky ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (viz bod 4.4).

V kontrolovaných klinických hodnoceních neměl apixaban podávaný perorálně zdravým dospělým jedincům v dávkách až 50 mg denně po dobu 3 až 7 dnů (25 mg 2x denně po dobu 7 dnů nebo 50 mg 1x denně po dobu 3 dnů) žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

U zdravých dospělých subjektů snížilo podávání aktivního uhlí 2 a 6 hodin po požití 20mg dávky apixabanu střední AUC apixabanu o 50 %, resp. 27 %, a nemělo žádný dopad na C_{max} . Střední poločas apixabanu klesl z 13,4 hodiny, když byl apixaban podáván samotný, na 5,3 hodiny, když bylo aktivní uhlí podáno 2 hodiny po apixabanu, a na 4,9 hodiny, když bylo podáno po šesti hodinách. Tudíž podávání aktivního uhlí může být užitečné při řešení předávkování apixabanem nebo při náhodném požití.

Pokud byla jednorázová dávka 5 mg apixabanu podána perorálně, snížila hemodialýza u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) AUC apixabanu o 14 %. Proto je nepravděpodobné, že by dialýza byla účinným prostředkem, jak zvládnout předávkování apixabanem.

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je pro dospělé pacienty k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (andexanet alfa) (viz bod 4.4). Také je možné zvážít podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků apixabanu, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž během 4 hodin od začátku 30 minutové infuze bylo dosaženo výchozích hodnot. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC k zástavě krvácení u jedinců, kterým byl podán apixaban. V současné době nejsou žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u jedinců léčených apixabanem. Je možné zvážít opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titraci v závislosti na zlepšení krvácení.

Specifický reverzní lék (andexanet alfa) antagonistující farmakodynamický účinek apixabanu nebyl u pediatrické populace stanoven (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze také zvážit transfuzi čerstvě zmrazené plazmy nebo podání PCC nebo rekombinantního faktoru VIIa.

V závislosti na lokální dostupnosti odborníka na koagulaci se má u závažných krvácení zvážit konzultace s tímto odborníkem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa, ATC kód: B01AF02

Mechanismus účinku

Apixaban je silný, perorální, reverzibilní, přímý a vysoce selektivní inhibitor aktivního místa faktoru Xa. Pro antitrombotické působení nevyžaduje antitrombin III. Apixaban inhibuje volný a v koagulu vázaný faktor Xa a protrombinázovou aktivitu. Apixaban nemá přímé účinky na agregaci destiček, ale nepřímo inhibuje agregaci destiček indukovanou trombinem. Inhibicí faktoru Xa zabraňuje apixaban tvorbě trombinu a vzniku trombu. V preklinických studiích apixabanu na zvířecích modelech byla prokázána antitrombotická účinnost v prevenci arteriální a venózní trombózy v dávkách, při kterých byla zachována hemostáza.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabanu odrážejí mechanismus působení (inhibice FXa). V důsledku inhibice FXa prodlužuje apixaban testy srážlivosti, jako je například protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Při očekávané léčebné dávce byly u dospělých pacientů zaznamenány malé změny těchto testů srážení, které jsou také velmi variabilní. Tyto testy se nedoporučují ke zhodnocení farmakodynamických účinků apixabanu. Ve stanovení tvorby trombinu snížil apixaban endogenní trombinový potenciál, který je měřítkem tvorby trombinu v lidské plazmě.

Apixaban také vykazuje anti-Factor Xa působení, které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních anti-Factor Xa soupravách, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických studií u dospělých pacientů jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom® Heparin. Anti-Factor Xa působení je přímo lineárně závislé na plazmatické koncentraci apixabanu a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholné plazmatické koncentrace apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-Factor Xa aktivitou je přibližně lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu.

Výsledky pediatrických studií s apixabanem naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa.

Tabulka 4 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a aktivitu proti faktoru Xa u každé z indikací u dospělých. U pacientů užívajících apixaban v prevenci VTE po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu vykazují výsledky méně než 1,6násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří užívali apixaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, výsledky vykazují 1,7násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů užívajících apixaban pro léčbu DVT a PE nebo prevenci rekurentní DVT a PE výsledky vykazují méně než 2,2násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami.

Tabulka 4: Předpokládaná expozice apixabanu v ustáleném stavu a anti-Faktor Xa aktivita

	Apix. C _{max} (ng/ml)	Apix. C _{min} (ng/ml)	Apix. anti-Faktor Xa aktivita max (IU/ml)	Apix. anti-Faktor Xa aktivita min (IU/ml)
	Medián [5., 95. percentil]			
Prevence VTE: po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu				
2,5 mg 2x denně	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie: NVAf				
2,5 mg 2x denně*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2x denně	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTEt)				
2,5 mg 2 x denně	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2 x denně	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2 x denně	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populace s upravenou dávkou na základě 2 ze 3 kritérií snížení dávky ve studii ARISTOTLE.

Ačkoli léčba apixabanem nevyžaduje běžné sledování expozice, může být kalibrován kvantitativní test anti-Faktor Xa aktivity užitečný ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost expozice apixabanu pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či mimořádné operaci.

Pediatrická populace

Pediatrické studie s apixabanem používaly apixaban test STA® Liquid Anti-Xa. Výsledky těchto studií naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a aktivitou anti-faktoru Xa (AXA) je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje dokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa.

Ve studii CV185155 se geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max pohyboval mezi 27,1 (22,2) ng/ml a 71,9 (17,3) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) C_{minss} a C_{maxss} 30,3 (22) ng/ml a 80,8 (16,8) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozmezích AXA při použití pediatrického dávkovacího režimu byly srovnatelné s expozicemi pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 2,5 mg dvakrát denně.

V rámci hmotnostních kategorií od 6 do ≥ 35 kg ve studii CV185362 se geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max pohyboval mezi 67,1 (30,2) ng/ml a 213 (41,7) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) C_{minss} a C_{maxss} 71,3 (61,3) ng/ml a 230 (39,5) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA při použití pediatrického dávkovacího režimu byly srovnatelné s expozicemi pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně. V rámci hmotnostních kategorií od 6 do ≥ 35 kg ve studii CV185325 se geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max pohyboval mezi 47,1 (57,2) ng/ml a 146 (40,2) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) C_{minss} a C_{maxss} 50 (54,5) ng/ml a 144 (36,9) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA při použití pediatrického dávkovacího režimu byly srovnatelné s expozicemi pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně.

Předpokládaná expozice v rovnovážném stavu a aktivita proti faktoru Xa v pediatrických studiích naznačuje, že kolimace mezi vrcholem a minimem v rovnovážném stavu v koncentracích apixabanu a hladinách AXA byla přibližně 3násobná (min, max: 2,65–3,22) v celkové populaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence VTE (VTEp): elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu

Klinický program apixabanu byl naplánován k průkazu účinnosti a bezpečnosti apixabanu v prevenci VTE u širokého spektra dospělých pacientů podstupujících plánovanou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Do dvou pívotních, dvojité zaslepených, mezinárodních klinických hodnocení srovnávajících apixaban 2,5 mg perorálně 2x denně (4236 pacientů) nebo enoxaparin 40 mg 1x denně (4228 pacientů) bylo randomizováno celkem 8464 pacientů. Do tohoto počtu bylo zařazeno 1262 pacientů (618 bylo ve skupině s apixabanem) ve věku 75 let nebo více, 1004 pacientů (499 ve skupině s apixabanem) s nízkou tělesnou hmotností (≤ 60 kg), 1495 pacientů (743 ve skupině s apixabanem) s BMI ≥ 33 kg/m² a 415 pacientů (203 ve skupině s apixabanem) se středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Do klinického hodnocení ADVANCE-3 bylo zařazeno 5407 pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního kloubu, a do klinického hodnocení ADVANCE-2 bylo zařazeno 3057 pacientů postupujících elektivní náhradu kolenního kloubu. Pacienti byli léčeni buď apixabanem 2,5 mg podávaným perorálně 2x denně (p.o. 2x denně), nebo enoxaparinem 40 mg podávaným subkutánně jednou denně (s.c. 1x denně). První dávka apixabanu byla podána 12 až 24 hodin po operaci, zatímco podávání enoxaparinu bylo zahájeno 9 až 15 hodin před operací. Jak apixaban, tak enoxaparin byly podávány po dobu 32-38 dnů v klinickém hodnocení ADVANCE-3 a po dobu 10-14 dnů v klinickém hodnocení ADVANCE-2.

Na základě anamnézy pacientů v populaci klinického hodnocení ADVANCE-3 a ADVANCE-2 (8464 pacientů) bylo zjištěno, že 46 % trpělo hypertenzí, 10 % hyperlipidemií, 9 % diabetem a 8 % ischemickou chorobou srdeční.

Apixaban vykazoval statisticky superiorní snížení primárního cílového parametru složeného ze všech VTE/úmrť ze všech příčin a cílového parametru závažné VTE, složeného z proximální DVT, nefatální PE a úmrtím souvisejícím s VTE ve srovnání s enoxaparinem jak u náhrady kyčelního kloubu, tak kolenního kloubu (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky účinnosti z pívotních klinických hodnocení fáze III

Klinické hodnocení	ADVANCE-3 (kyčel)			ADVANCE-2 (koleno)		
Studijní léčba	Apixaban	Enoxaparin	p-	Apixaban	Enoxaparin	p-
Dávka	2,5 mg p.o.	40 mg s.c.	hodnot	2,5 mg p.o.	40 mg s.c.	hodnot
	2x denně	1x denně	a	2x denně	1x denně	a
Trvání léčby	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d	
Celková VTE/úmrť ze všech příčin						
Počet příhod/pacientů	27/1949	74/1917	<0,000 1	147/976	243/997	<0,000 1
Výskyt příhod	1,39 %	3,86 %		15,06 %	24,37 %	
Relativní riziko	0,36			0,62		
95% CI	(0,22; 0,54)			(0,51; 0,74)		
Závažné VTE						
Počet příhod/pacientů	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Výskyt příhod	0,45 %	1,14 %		1,09 %	2,17 %	
Relativní riziko	0,40			0,50		
95% CI	(0,15; 0,80)			(0,26; 0,97)		

Bezpečnostní cílové parametry - závažné krvácení, složené ze závažného a klinicky významného nezávažného (clinically relevant non-major bleeding, CRNM) krvácení a všechna krvácení vykazovaly podobný výskyt u pacientů léčených apixabanem v dávce 2,5 mg ve srovnání s enoxaparinem 40 mg (viz tabulka 6). Kritéria pro všechna krvácení zahrnovala i krvácení v místě chirurgického výkonu.

Tabulka 6: Výsledky výskytu krvácení z pivotních klinických hodnocení fáze III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg p.o. 2x denně 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg s.c. 1x denně 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg p.o. 2x denně 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg s.c. 1x denně 12 ± 2 d
Všichni léčeni	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Léčebné období¹				
Závažné	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatální	0	0	0	0
Závažné + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Všechna	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Pooperační období²				
Závažné	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatální	0	0	0	0
Závažné + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Všechna	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

*Kritéria pro všechna krvácení zahrnovala krvácení v místě chirurgického výkonu

¹ Zahrnuje případy, ke kterým došlo po první dávce enoxaparinu (před operací)

² Zahrnuje případy, ke kterým došlo po první dávce apixabanu (po operaci)

Celková incidence nežádoucích účinků krvácení, anémie a abnormalit transamináz (např. hladina ALT) byla číselně nižší u pacientů léčených apixabanem ve srovnání s enoxaparinem v klinických hodnoceních fáze II a III u elektivní náhrady kyčelního a kolenního kloubu.

Ve studii u pacientů s náhradou kolenního kloubu byly během plánované léčebné periody diagnostikovány 4 případy PE v rameni léčeném apixabanem oproti žádnému případu v rameni léčeném enoxaparinem. Toto vyšší číslo PE nelze vysvětlit.

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF)

V klinickém programu (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) bylo z celkového počtu 23 799 dospělých pacientů randomizováno 11 927 do skupiny apixabanu. Program měl za cíl prokázat účinnost a bezpečnost apixabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a jedním nebo několika z dalších rizikových faktorů, jako:

- předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA)
- věk ≥ 75 let
- hypertenze
- diabetes mellitus
- symptomatické srdeční selhání (třída NYHA ≥ II)

Studie ARISTOTLE

Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18 201 dospělých pacientů randomizováno do dvojité slepé léčby apixabanem 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [4,7 %], viz bod 4.2) nebo warfarinem (cílový rozsah INR 2,0-3,0), střední doba expozice pacientů studijnímu léku byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrné CHADS₂ skóre činilo 2,1 a 18,9 % pacientů již prodělalo cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Apixaban dosáhl v této studii statisticky významnou superioritu nad warfarinem v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické nebo ischemické) a systémové embolie (viz Tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE

	Apixaban N=9120 n (%/rok)	Warfarin N=9081 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p- hodnota
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie	212 (1,27)	265 (1,6)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Cévní mozková příhoda				
Ischemická nebo nespecifikovaná	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragická	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Systémová embolie	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem bylo střední procento doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apixaban prokázal snížení počtu cévních mozkových příhod a systémových embolií ve srovnání s warfarinem napříč různými úrovněmi centra TTR; uvnitř nejvyššího kvartilu TTR podle centra byla míra rizika pro apixaban vs. warfarin 0,73 (95% CI, 0,38; 1,40).

Hlavní sekundární cílové parametry závažného krvácení a úmrtí ze všech příčin byly testovány podle předem specifikované hierarchické strategie, aby byla ve studii pod kontrolou chyba 1. typu. Statisticky významná superiorita byla také dosažena u klíčových sekundárních cílových parametrů: jak závažného krvácení, tak úmrtí ze všech příčin (viz Tabulka 8). Se zlepšeným monitorováním INR se pozorované výhody apixabanu ve srovnání s warfarinem v souvislosti s úmrtím ze všech příčin zmenšily.

Tabulka 8: Sekundární cílové parametry u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/rok)	Warfarin N = 9052 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p-hodnota
Výsledky krvácení				
Závažné*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0, 0001
Fatální	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniální	52 (0,33)	122 (0,80)		
Závažné + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0, 0001
Všechny	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0, 0001
Další ukazatele				
Úmrtí ze všech příčin	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 krvácení definováno podle kritérií International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

† Nezávažné, ale klinicky významné

Celkový výskyt ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům ve studii ARISTOTLE byl 1,8% pro apixaban a 2,6% pro warfarin.

Výsledky účinnosti pro předem specifikované podskupiny, včetně skóre CHADS₂, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, funkčního stavu ledvin, předchozí cévní mozkové příhody nebo TIA a diabetu byly konzistentní s primárními výsledky účinnosti pro celkovou populaci zkoumanou ve studii.

Incidence závažného gastrointestinálního krvácení podle ISTH (včetně krvácení horního GIT, dolního GIT a krvácení z rektu) byla 0,76 % za rok s apixabanem a 0,86 % za rok s warfarinem.

Výsledky závažného krvácení u předem specifikovaných podskupin, včetně skóre CHADS₂, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, funkčního stavu ledvin, předchozí cévní mozkové příhody nebo TIA a diabetu byly konzistentní s primárními výsledky účinnosti pro celkovou populaci zkoumanou ve studii.

Studie AVERROES

Ve studii AVERROES bylo celkem 5598 dospělých pacientů, které zkoušející považovali za nevhodné pro VKA, randomizováno k léčbě apixabanem 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [6,4 %], viz bod 4.2) nebo ASA. ASA byla podávána jednou denně v dávce 81 mg (64 %), 162 (26,9 %), 243 (2,1 %) nebo 324 mg (6,6 %) podle uvážení zkoušejícího. Pacienti byli vystaveni studijnímu léku po střední dobu 14 měsíců. Střední věk byl 69,9 let, střední skóre CHADS₂ bylo 2,0 a 13,6 % pacientů mělo předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Častými důvody nevhodnosti pro VKA terapii ve studii AVERROES byla nemožnost/nepravděpodobnost získání INR v požadovaných intervalech (42,6 %), pacient odmítl léčbu VKA (37,4 %), skóre CHADS₂ = 1 a lékař nedoporučil VKA (21,3 %), nebylo možno se spolehnout, že pacient bude dodržovat instrukce pro léčivé přípravky obsahující VKA (15 %), a potíže/očekávané potíže při kontaktování pacienta v případě urgentní změny dávkování (11,7 %).

Studie AVERROES byla brzy ukončena na doporučení nezávislé Komise pro monitorování dat vzhledem k jasným důkazům o poklesu výskytu cévních mozkových příhod a systémových embolií s přijatelným bezpečnostním profilem.

Celkový výskyt ukončení léčby ve studii AVERROES kvůli nežádoucím účinkům byl 1,5 % pro apixaban a 1,3 % pro ASA.

Ve studii dosáhl apixaban statisticky významnou superioritu v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické, ischemické nebo nespecifikované) nebo systémové embolie (viz Tabulka 9) ve srovnání s ASA.

Tabulka 9: Klíčové výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES

	Apixaban N = 2807 n (%/rok)	ASA N = 2791 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p-hodnota
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Cévní mozková příhoda ischemická nebo nespecifikovaná	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 embolie	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	

Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie, MI nebo úmrtí z vaskulárních příčin*†	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)	
Úmrtí z vaskulárních příčin	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Úmrtí ze všech příčin	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Hodnoceno podle sekvenční testovací strategie, aby byla všude ve studii pod kontrolou chyba 1. typu

† Sekundární cílový parametr

V četnosti výskytu závažného krvácení nebyl mezi apixabanem a ASA žádný statisticky významný rozdíl (viz Tabulka 10).

Tabulka 10: Krvácivé příhody u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES

	Apixaban N = 2798 n (%/rok)	ASA N = 2780 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p-hodnota
Závažné*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatální, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniální, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Závažné + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Všechna	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Závažné krvácení definováno podle kritérií International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

† Nezávažné, ale klinicky významné

Pacienti s NVAf a ACS a/nebo podstupující PCI

Otevřené, randomizované, kontrolované hodnocení AUGUSTUS s uspořádáním 2 x 2 faktoriál zahrnovalo 4614 dospělých pacientů s NVAf, kteří měli ACS (43 %) a/nebo podstoupili PCI (56 %). Všichni pacienti dostávali základní terapii inhibitory P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) předepsaným podle místní standardní péče.

Pacienti byli do 14 dnů od ACS a/nebo PCI randomizováni buď do skupiny s apixabanem 5 mg 2krát denně (2,5 mg 2krát denně, pokud byla splněna dvě nebo více kritérií pro snížení dávky; 10 % dostávalo nižší dávku), nebo do skupiny s VKA a buď s ASA (81 mg 1krát denně), nebo s placebem. Průměrný věk byl 69,9 let, 94 % randomizovaných pacientů mělo skóre CHA2DS2-VASc > 2 a 47 % mělo skóre HAS-BLED > 3. U pacientů randomizovaných do skupiny s VKA činil podíl doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2–3) 56 %, a to s 32 % doby pod hranicí INR 2 a 12 % nad hranicí INR 3.

Hlavním cílem hodnocení AUGUSTUS bylo vyhodnotit bezpečnost s primárním cílovým parametrem závažného krvácení nebo CRNM krvácení podle ISTH. Ve srovnání apixabanu s VKA se primární bezpečnostní cílový parametr závažného nebo CRNM krvácení v 6. měsíci vyskytl v rameni s apixabanem u 241 (10,5 %) pacientů a v rameni s VKA u 332 (14,7 %) pacientů (HR = 0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; hodnota p [oboustranný test] < 0,0001 pro non-inferioritu a p < 0,0001 pro superioritu). V případě VKA další analýzy za využití podskupin dle TTR ukázaly, že nejvyšší míra krvácení byla spojena s nejnižším kvantilem TTR. Míra krvácení byla podobná mezi apixabanem a nejvyšším kvantilem TTR.

Ve srovnání ASA s placebem se primární bezpečnostní cílový parametr závažného nebo CRNM krvácení podle ISTH v 6. měsíci vyskytl u 367 (16,1 %) pacientů v rameni s ASA a u 204 (9,0 %) pacientů v rameni s placebem (HR = 1,88, 95% CI: 1,58; 2,23; hodnota p [oboustranný test] <0,0001).

Konkrétně u pacientů léčených apixabanem se závažné nebo CRNM krvácení v rameni s ASA vyskytlo u 157 (13,7 %) pacientů a v rameni s placebem u 84 (7,4 %) pacientů. U pacientů léčených VKA se závažné nebo CRNM krvácení vyskytlo u 208 (18,5 %) pacientů v rameni s ASA a u 122 (10,8 %) pacientů v rameni s placebem.

Jiné účinky léčby byly vyhodnoceny jako sekundární cíle studie se složenými cílovými parametry. Ve srovnání apixabanu s VKA se složený cílový parametr úmrtí nebo opakované hospitalizace vyskytl u 541 (23,5 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 632 (27,4 %) pacientů v rameni s VKA. Složený cílový parametr úmrtí nebo ischemické příhody (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu či urgentní revaskularizace) se vyskytl u 170 (7,4 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 182 (7,9 %) pacientů v rameni s VKA.

Ve srovnání ASA s placebem se složený cílový parametr úmrtí nebo opakované hospitalizace vyskytl u 604 (26,2 %) pacientů v rameni s ASA a u 569 (24,7 %) pacientů v rameni s placebem. Složený cílový parametr úmrtí nebo ischemické příhody (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu či urgentní revaskularizace) se vyskytl u 163 (7,1 %) pacientů v rameni s ASA a u 189 (8,2 %) pacientů v rameni s placebem.

Pacienti podstupující kardioverzi

Otevřené multicentrické studie EMANATE se účastnilo 1500 dospělých pacientů s NVAF, kteří byli plánováni ke kardioverzi. Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří buď nebyli dosud léčeni perorálními antikoagulancii, nebo jimi byli předléčeni méně než 48 hodin. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do skupiny s apixabanem nebo skupiny s heparinem a/nebo VKA pro prevenci kardiovaskulárních příhod. Po nejméně 5 dávkách apixabanu v dávkovacím režimu 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů (viz bod 4.2)) byla provedena elektrická a/nebo farmakologická kardioverze. Pokud byla kardioverze potřeba dříve, byla provedena po uplynutí nejméně 2 hodin od podání 10mg nasycovací jednorázové dávky (nebo 5mg nasycovací dávky u vybraných pacientů (viz bod 4.2)). Ve skupině s apixabanem dostalo nasycovací dávku 342 pacientů (331 pacientů dostalo dávku 10 mg a 11 pacientů dostalo dávku 5 mg).

Ve skupině s apixabanem (n = 753) nedošlo k žádné cévní mozkové příhodě (0 %) a ve skupině s heparinem a/nebo VKA došlo k 6 (0,80 %) cévním mozkovým příhodám (n = 747; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64). Úmrtí ze všech příčin nastalo u 2 pacientů (0,27 %) ve skupině s apixabanem a u 1 pacienta (0,13 %) ve skupině s heparinem a/nebo VKA. Nebyly hlášeny žádné příhody systémové embolizace.

K příhodám závažného krvácení a CRNM krvácení došlo u 3 (0,41 %), resp. 11 (1,50 %) pacientů ve skupině s apixabanem v porovnání s 6 (0,83 %) a 13 (1,80 %) pacienty ve skupině s heparinem a/nebo VKA.

Tato studie prokázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost léčby apixabanem a léčby heparinem a/nebo VKA v klinickém kontextu kardioverze.

Léčba DVT, léčba PE and prevence rekurentní DVT a PE (VTEt)

Cílem klinického programu dospělých pacientů (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) bylo demonstrovat účinnost a bezpečnost apixabanu v léčbě DVT a/nebo PE (AMPLIFY), a rozšířit léčbu na prevenci rekurentní DVT a/nebo PE po 6 až 12 měsících antikoagulační léčby DVT a/nebo PE (AMPLIFY-EXT). Obě studie představovala randomizovaná, paralelní, dvojité slepá, mezinárodní hodnocení u pacientů se symptomatickou

proximální DVT nebo symptomatickou PE. Všechny klíčové cíle bezpečnosti a účinnosti byly posuzovány nezávislou komisí bez odslepení.

Studie AMPLIFY

Ve studii AMPLIFY bylo celkem 5 395 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem 10 mg 2x denně perorálně po dobu 7 dní, a poté apixabanem 5 mg 2x denně perorálně po 6 měsíců, nebo enoxaparinem 1 mg/kg 2x denně subkutánně po dobu nejméně 5 dní (dokud nebude INR ≥ 2) a warfarinem (cílový rozsah INR 2,0-3,0) perorálně po 6 měsíců. Střední věk byl 56,9 let a 89,8 % randomizovaných pacientů mělo ničím nevyvolané příhody VTE.

U pacientů randomizovaných k warfarinu činil střední procentuální podíl času v terapeutickém rozmezí (INR 2,0-3,0) 60,9. Apixaban prokázal snížení rekurentní symptomatické VTE nebo úmrtí s VTE souvisejících napříč různými úrovněmi TTR centra; v rámci nejvyššího kvartilu TTR podle centra byla míra relativního rizika pro apixaban vs. enoxaparin 0,79 (95% CI, 0,39, 1,61).

Studie prokázala, že apixaban nebyl horší než enoxaparin/warfarin v kombinovaném primárním cíli posuzované rekurentní symptomatické VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) nebo smrti spojené s VTE (viz Tabulka 11).

Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N=2635 n (%)	Relativní riziko (95% CI)
VTE nebo smrt spojená 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)	
Smrt spojená s VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE nebo smrt ze všech příčin	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE nebo smrt z KV příčin	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, smrt spojená s VTE, nebo závažné krvácení	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Není horší než enoxaparin/warfarin (p-hodnota <0,0001)

Účinnost apixabanu v počáteční léčbě VTE byla konzistentní mezi pacienty, léčenými na PE [relativní riziko 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] i DVT [relativní riziko 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Účinnost napříč podskupinami, zahrnujícími věk, pohlaví, index tělesné hmotnosti (BMI), funkci ledvin, index závažnosti PE, umístění DVT trombu a předchozí parenterální používání heparinu byla obecně konzistentní.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem bylo závažné krvácení. Ve studii měl apixaban v primárním cílovém parametru bezpečnosti statistickou superioritu nad enoxaparinem/warfarinem [relativní riziko 0,31, 95% interval spolehlivosti (0,17; 0,55), P-hodnota < 0,0001] (viz Tabulka 12).

Tabulka 12: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY

	Apixaban N=2676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarin N=2689 n (%)	Relativní riziko (95% CI)
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)
Malé	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Všechna	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Výskyt posuzovaného závažného krvácení a CRNM krvácení v jakémkoli anatomickém místě byl ve skupině apixabanu obecně nižší ve srovnání se skupinou enoxaparinu/warfarinu. Posuzované ISTH závažné gastrointestinální krvácení se vyskytlo u 6 (0,2 %) pacientů léčených apixabanem a u 17 (0,6%) pacientů léčených enoxaparinem/warfarinem.

Studie AMPLIFY-EXT

Ve studii AMPLIFY-EXT bylo celkem 2 482 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem 2,5 mg dvakrát denně perorálně, apixabanem 5 mg dvakrát denně perorálně nebo placebem po dobu 12 měsíců po dokončení 6 až 12 měsíců počáteční antikoagulační léčby. Z nich se 836 pacientů (33,7 %) před zapojením do studie AMPLIFY-EXT zúčastnilo studie AMPLIFY. Střední věk byl 56,7 let a 91,7 % randomizovaných pacientů mělo ničím nevyvolané příhody VTE.

Ve studii byly obě dávky apixabanu statisticky superiorní vzhledem k placebu v primárním cíli symptomatické, rekurentní VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) a smrti ze všech příčin (viz Tabulka 13).

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativní riziko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Rekurentní VTE nebo smrt ze všech příčin	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Smrt ze všech příčin	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentní VTE nebo smrt spojená s VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Rekurentní VTE nebo	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativní riziko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
smrt spojená s KV					
Nefatální DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatální PE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Smrt spojená s VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ p-hodnota < 0,0001

* U pacientů s více než jednou příhodou přispívající ke kombinovanému cílovému parametru byla hlášena pouze první příhoda (např. jestliže měl subjekt jak DVT, tak potom PE, byla hlášena pouze DVT)

† Jednotliví účastníci mohli mít více než jednu příhodu a být zastoupeni v obou klasifikacích

Účinnost apixabanu v prevenci rekurence VTE se udržovala napříč podskupinami, včetně věku, pohlaví, BMI a funkce ledvin.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem bylo závažné krvácení během období léčby. Ve studii se četnost výskytu závažného krvácení u obou dávek apixabanu statisticky nelišila od placeba. Mezi četností výskytu závažného a CRNM, nezávažného, a všech krvácení nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou apixabanem 2,5 mg dvakrát denně a skupinou léčenou placebem (viz Tabulka 14).

Tabulka 14: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativní riziko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Závažné	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Závažné + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Nezávažné	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Všechna	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Závažné gastrointestinální krvácení definované ISTH se vyskytlo u jednoho (0,1 %) pacienta léčeného apixabanem dávkou 5 mg dvakrát denně, žádných pacientů při dávce 2,5 mg dvakrát denně a jednoho (0,1 %) pacienta léčeného placebem.

Pediatrická populace

Léčba žilní tromboembolie (VTE) a prevence rekurentní VTE u pediatrických pacientů od 28 dnů do < 18 let věku

Studie CV185325 byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená, multicentrická studie apixabanu v léčbě žilní tromboembolie (VTE) u pediatrických pacientů. Tato deskriptivní studie účinnosti a bezpečnosti zahrnovala 217 pediatrických pacientů; vyžadujících antikoagulační léčbu VTE a prevenci rekurentní VTE; 137 pacientů ve věkové skupině 1 (12 až < 18 let), 44 pacientů ve věkové skupině 2 (2 až < 12 let), 32 pacientů ve věkové skupině 3 (28 dní až < 2 roky) a 4 pacientů ve věkové skupině 4 (od narození do < 28 dnů). Index VTE byl potvrzen zobrazovacími metodami a byl nezávisle posouzen. Před randomizací byli pacienti léčeni standardní antikoagulační léčbou po dobu až 14 dnů (průměrná (SD) délka léčby standardní antikoagulační léčbou před zahájením léčby ve studii byla 4,8 (2,5) dnů a u 92,3 % pacientů byla léčba zahájena před ≤ 7 dny). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupin s léčbou apixabanem odpovídající věku (dávky upravené podle hmotnosti odpovídají nasycovací dávce 10 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů, následované 5 mg dvakrát denně u dospělých) nebo do standardní péče (SOC). U pacientů ve věku 2 až < 18 let se standardní péče skládala z nízkomolekulárních heparinů (LMWH), nefrakcionovaných heparinů (UFH) nebo antagonistů vitamínu K (VKA). U pacientů ve věku 28 dnů až < 2 let bude standardní péče omezena na hepariny (UFH nebo LMWH). Hlavní léčebná fáze trvala 42 až 84 dnů u pacientů ve věku < 2 let a 84 dnů u pacientů ve věku > 2 let. Pacienti ve věku 28 dnů až < 18 let, kteří byli randomizováni k léčbě apixabanem, měli možnost pokračovat v léčbě apixabanem po dobu dalších 6 až 12 týdnů v prodloužené fázi.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl souhrn všech zobrazovacími metodami potvrzených a posouzených symptomatických a asymptomatických recidivujících žilních tromboembolií (VTE) a úmrtí souvisejících s VTE. U žádného pacienta v žádné z léčebných skupin nedošlo k úmrtí souvisejícímu s VTE. Celkem 4 (2,8 %) pacienti ve skupině s apixabanem a 2 (2,8 %) pacienti ve skupině s standardním režimem léčby (SOC) měli alespoň 1 posouzenou symptomatickou nebo asymptomatickou recidivující příhodu VTE.

Medián rozsahu expozice u 143 léčených pacientů v rameni s apixabanem byl 84,0 dní. Expozice překročila 84 dní u 67 (46,9 %) pacientů. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti, který zahrnoval souhrn závažného krvácení a krvácení z chronických nodulárních mutací (CRNM), byl pozorován u 2 (1,4 %) pacientů užívajících apixaban oproti 1 (1,4 %) pacientovi užívajícímu SOC s RR 0,99 (95% CI 0,1;10,8). Ve všech případech se jednalo o krvácení z chronických nodulárních mutací (CRNM). Mírné krvácení bylo hlášeno u 51 (35,7 %) pacientů ve skupině s apixabanem a u 21 (29,6 %) pacientů ve skupině s standardním postupem léčby (SOC) s RR 1,19 (95% interval spolehlivosti 0,8; 1,8).

Major bleeding was defined as bleeding that satisfies one or more of the following criteria: a (i) fatal bleeding; (ii) clinically overt bleeding associated with a decrease in Hgb of at least 20 g/L (2 g/dL) in a 24-hour period; (iii) bleeding that is retroperitoneal, pulmonary, intracranial, or otherwise involves the central nervous system; and (iv) bleeding that requires surgical intervention in an operating suite (including interventional radiology).

CRNM bleeding was defined as bleeding that satisfies one or both of the following: (i) overt bleeding for which a blood product is administered, and which is not directly attributable to the subject's underlying medical condition and (ii) bleeding that requires medical or surgical intervention to restore hemostasis, other than in an operating suite.

Minor bleeding was defined as any overt or macroscopic evidence of bleeding that does not fulfill the above criteria for either major bleeding or clinically relevant, non-major bleeding. Menstrual bleeding, was classified as a minor bleeding event rather than clinically relevant non-major.

U 53 pacientů, kteří vstoupili do prodloužené fáze a byli léčeni apixabanem, nebyla hlášena žádná symptomatická a asymptomatická recidivující žilní tromboembolie (VTE) ani úmrtí související s VTE. U žádného pacienta v prodloužené fázi nedošlo k posouzení závažného krvácení nebo krvácení způsobeného chronickou nekrotickou nouzovou léčbou (CRNM). U osmi (8/53; 15,1 %) pacientů v prodloužené fázi došlo k mírnému krvácení.

Ve skupině s apixabanem došlo k 3 úmrtím a ve skupině s standardním režimem léčby (SOC) k 1 úmrtí, přičemž všechna tato úmrtí byla zkoušejícím posouzena jako nesouvisející s léčbou. Žádné z těchto úmrtí nebylo způsobeno VTE ani krvácivou událostí podle posouzení provedeného nezávislou komisí pro posuzování událostí.

Databáze bezpečnosti apixabanu u pediatrických pacientů je založena na studii CV185325 pro léčbu VTE a prevenci recidivující VTE, doplněné studií PREVAPIX-ALL a studií SAXOPHONE pro primární profylaxi VTE a studií s jednorázovou dávkou CV185118. Zahrnuje 970 pediatrických pacientů, z nichž 568 dostávalo apixaban.

Neexistuje žádná schválená pediatrická indikace pro primární profylaxi žilní tromboembolie (VTE).

Prevence VTE u pediatrických pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií nebo lymfoblastickým lymfomem (ALL, LL)

Ve studii PREVAPIX-ALL bylo randomizováno celkem 512 pacientů ve věku ≥ 1 až < 18 s nově diagnostikovanými ALL nebo LL léčených indukční chemoterapií zahrnující asparaginázu podávanou zavedeným centrálním žilním katétre v poměru 1 : 1 k nezaslepené tromboprofylaxi apixabanem nebo ke standardní profylaxi (bez systémové antikoagulační léčby). Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozic srovnatelných s expozicemi u dospělých, jimž byla podávána dávka 2,5 mg dvakrát denně (viz tabulka 15). Apixaban byl podáván ve formě tablety 2,5 mg, tablety 0,5 mg nebo perorálního roztoku v koncentraci 0,4 mg/ml. Medián trvání expozice v rameni s apixabanem byl 25 dnů.

Tabulka 15: Dávkování apixabanu ve studii PREVAPIX-ALL

Rozmezí tělesné hmotnosti	Dávkovací schéma
6 až $< 10,5$ kg	0,5 mg dvakrát denně
10,5 až < 18 kg	1 mg dvakrát denně
18 až < 25 kg	1,5 mg dvakrát denně
25 až < 35 kg	2 mg dvakrát denně
≥ 35 kg	2,5 mg dvakrát denně

Primární cílový parametr účinnosti byl složený ukazatel pozitivně posouzené symptomatické a asymptomatické nefatální hluboké žilní trombózy, plicní embolizace, trombózy mozkového žilního sinusu a úmrtí souvisejícího s žilní tromboembolickou příhodou. Incidence primárního cílového parametru účinnosti byla 31 (12,1 %) v rameni s apixabanem oproti 45 (17,6 %) v rameni se standardní léčbou. Nebylo dosaženo významného snížení relativního rizika.

Cílové parametry bezpečnosti byly posouzeny podle kritérií ISTH. Primární cílový parametr bezpečnosti, závažné krvácení, se v obou léčebných ramenech vyskytl u 0,8 % pacientů. CRNM krvácení se vyskytlo u 11 pacientů (4,3 %) v rameni s apixabanem a u 3 pacientů (1,2 %) v rameni se standardní léčbou. Nejčastější příhoda CRNM krvácení přispívající k rozdílnému výsledku léčby byla lehká až středně závažná epistaxe. Menší krvácivé příhody se vyskytly u 37 pacientů v rameni s apixabanem (14,5 %) a u 20 pacientů (7,8 %) v rameni se standardní léčbou.

Prevence tromboembolických příhod (TE) u pediatrických pacientů s vrozeným nebo získaným srdečním onemocněním

SAXOPHONE byla otevřená multicentrická komparativní studie s randomizací v poměru 2 : 1 u pacientů ve věku od 28 dnů do < 18 let s vrozeným nebo získaným srdečním onemocněním, u kterých byla nutná antikoagulační léčba. Pacienti dostávali buď apixaban, nebo standardní tromboprotekci antagonistou vitamínu K nebo nízkomolekulárním heparinem. Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozic srovnatelných s expozicemi u dospělých, jimž byla podávána dávka 5 mg dvakrát denně (viz tabulka 16). Apixaban byl podáván ve formě tablety 5 mg, tablety 0,5 mg nebo perorálního roztoku v koncentraci 0,4 mg/ml. Průměrné trvání expozice v rameni s apixabanem bylo 331 dnů.

Tabulka 16: Dávkování apixabanu ve studii SAXOPHONE

Rozmezí tělesné hmotnosti	Dávkovací schéma
6 až < 9 kg	1 mg dvakrát denně
9 až < 12 kg	1,5 mg dvakrát denně
12 až < 18 kg	2 mg dvakrát denně
18 až < 25 kg	3 mg dvakrát denně
25 až < 35 kg	4 mg dvakrát denně
≥ 35 kg	5 mg dvakrát denně

Primární cílový parametr bezpečnosti, složený ukazatel pozitivně posouzeného závažného krvácení definovaného podle kritérií ISTH a CRNM krvácení, se vyskytl u 1 (0,8 %) ze 126 pacientů v rameni s apixabanem a u 3 (4,8 %) ze 62 pacientů v rameni se standardní léčbou. Sekundární cílové parametry bezpečnosti, pozitivně posouzená závažná krvácení, pozitivně posouzená CRNM krvácení a všechny pozitivně posouzené krvácivé příhody, měly napříč oběma léčebnými rameny podobnou incidenci. Sekundární cílový parametr bezpečnosti, vysazení léčivého přípravku z důvodu nežádoucí příhody, nesnášenlivosti nebo krvácení, byl hlášen u 7 (5,6 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 1 (1,6 %) pacienta v rameni se standardní léčbou. U žádného pacienta v kterémkoli léčebném rameni nedošlo k tromboembolické příhodě. V žádném z léčebných ramen nedošlo k úmrtí.

Tato studie vzhledem k předpokládané nízké incidenci TE a krvácivých příhod v této populaci byla navržena prospektivně k popisu účinnosti a bezpečnosti. Z důvodu zjištěné nízké incidence TE v této studii nemohlo být snížení rizika definitivně prokázáno.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií léčby venózních tromboembolických příhod s apixabanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost apixabanu u dospělých je přibližně 50 % pro dávky až do 10 mg. Apixaban je rychle absorbován s maximální koncentrací ($C_{\max}$) zjištěnou za 3 až 4 hodiny po užití tablety. Užití s jídlem neovlivňuje AUC nebo $C_{\max}$ apixabanu v dávce 10 mg. Apixaban se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Apixaban vykazuje lineární farmakokinetiku se zvýšením expozice úměrně dávce pro perorální dávky až 10 mg. V dávkách ≥ 25 mg je absorpce apixabanu omezena rozpuštěním a biologická dostupnost je snížena. Parametry expozice apixabanu vykazují nízkou až střední variabilitu, která odráží intra- a interindividuální variabilitu o ~ 20 % CV a respektive ~ 30 % CV.

Expozice po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách rozmíchaných v 30 ml vody byla srovnatelná s expozicí po perorálním podání 2 celých 5mg tablet. Po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách s 30 g jablečného protlaku byla C_{max} a AUC o 21 % resp. 16 % nižší v porovnání s podáním 2 celých 5mg tablet. Snížení expozice se nepovažuje za klinicky významné.

Expozice po podání rozdrcené 5mg tablety apixabanu rozmíchané v 60 ml G5W a podané nazogastrickou sondou byla podobná expozici pozorované v jiných klinických studiích zahrnujících zdravé subjekty, kteří užívali jednorázovou perorální dávku 5mg tablety apixabanu.

Vzhledem k předvídatelnému farmakokinetickému profilu apixabanu úměrnému dávce lze výsledky týkající se biologické dostupnosti z provedených studií aplikovat i na nižší dávky apixabanu.

Pediatrická populace

Apixaban se rychle vstřebává a maximální koncentrace (C_{max}) dosahuje přibližně 2 hodiny po podání jednorázové dávky.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je u dospělých lidí přibližně 87 %. Distribuční objem (V_{ss}) je přibližně 21 litrů.

Nejsou k dispozici žádné údaje o vazbě apixabanu na plazmatické bílkoviny specifické pro pediatrickou populaci.

Biotransformace a eliminace

Apixaban má mnoho způsobů eliminace. Z dávky apixabanu podané dospělému se přibližně 25% mění na metabolity, z nichž většina se vylučuje stolicí. U dospělých renální exkrece apixabanu přispívá přibližně 27% z celkové clearance. V klinických a neklinických studiích byla zaznamenána další exkrece prostřednictvím žluči, resp. přímá střevní exkrece.

U dospělých má apixaban celkovou clearance 3,3 l/h a poločas přibližně 12 hodin.

U pediatrických pacientů má apixaban celkovou zdánlivou clearance přibližně 3,0 l/h.

Hlavními místy biotransformace je o-demetylace a hydroxylace na 3-oxopiperidinylové části. Apixaban je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4/5 s menším přispěním CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. Nezměněný apixaban je hlavní složkou v lidské plazmě související s lékem a nemá žádné aktivní cirkulující metabolity. Apixaban je substrátem transportních proteinů, P-gp a proteinu breast cancer resistance protein (BCRP).

Starší pacienti

Starší pacienti (nad 65 let) měli vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti s průměrnou hodnotou AUC vyšší o přibližně 32 % a žádným rozdílem v C_{max} .

Porucha funkce ledvin

Porucha renální funkce neměla žádný vliv na maximální koncentraci apixabanu. Bylo zaznamenáno zvýšení expozice apixabanu odpovídající poklesu renální funkce, což bylo hodnoceno prostřednictvím clearance kreatininu. U jedinců s mírnou (clearance kreatininu 51 – 80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30 – 50 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15 – 29 ml/min) poruchou funkce ledvin vzrostly plazmatické koncentrace apixabanu (AUC) o 16, 29, respektive 44% ve srovnání s jedinci s normální clearance kreatininu. Porucha funkce ledvin neměla žádný patrný vliv na vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-Factor Xa aktivitou.

Pokud byla u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) podána jednorázová dávka 5 mg apixabanu okamžitě po hemodialýze, zvýšila se AUC apixabanu o 36 % ve srovnání s pacienty

s normální funkcí ledvin. Hemodialýza zahájená 2 hodiny po podání jednorázové dávky 5 mg apixabanu snížila AUC apixabanu u těchto pacientů s ESRD o 14 %, což odpovídá dialyzační clearance apixabanu 18 ml/min. Proto je nepravděpodobné, že by dialýza byla účinným prostředkem, jak zvládnout předávkování apixabanem.

U pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 let je těžká porucha funkce ledvin definována jako odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 30 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu (BSA). Ve studii CV185325 jsou u pacientů mladších 2 let prahové hodnoty definující těžkou poruchu funkce ledvin podle pohlaví a postnatálního věku shrnuty v tabulce 17 níže; každá odpovídá eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA u pacientů ve věku ≥ 2 let.

Tabulka 17: Prahové hodnoty pro způsobilost pro eGFR pro studii CV185325

Postnatální věk (pohlaví)	Referenční rozmezí GFR (ml/min/1,73 m ²)	Prahová hodnota pro způsobilost pro eGFR *
1 týden (muži a ženy)	41 ± 15	≥ 8
2–8 týdny (muži a ženy)	66 ± 25	≥ 12
> 8 týdnů do < 2 let (muži a ženy)	96 ± 22	≥ 22
2–12 let (muži a ženy)	133 ± 27	≥ 30
13–17 let (muži)	140 ± 30	≥ 30
13–17 let (ženy)	126 ± 22	≥ 30

*Prahová hodnota pro účast ve studii CV185325, kde byla odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) vypočítána podle aktualizované Schwartzovy rovnice pro pacienta (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Tato prahová hodnota dle protokolu odpovídala eGFR, pod kterou byl potenciální pacient považován za pacienta s „nedostatečnou funkcí ledvin“, což vylučovalo účast ve studii CV185325. Každá prahová hodnota byla definována jako eGFR < 30 % o 1 směrodatnou odchylku (SD) pod referenčním rozmezím GFR pro věk a pohlaví. Práhové hodnoty pro pacienty mladší 2 let odpovídají eGFR < 30 ml/min/1,73 m², což je konvenční definice těžkého selhání ledvin u pacientů starších 2 let.

Pediatrickí pacienti s glomerulární filtrací ≤ 55 ml/min/1,73 m² se studie CV185325 neúčastnili, ačkoli pacienti s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m² BSA) byli do studie zařazeni. Na základě údajů o dospělých a omezených údajů u všech pediatrických pacientů léčených apixabanem není u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Apixaban se nedoporučuje u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

V klinickém hodnocení porovnávajícím 8 subjektů s mírnou poruchou funkce jater, Child-Pugh A skóre 5 (n = 6) a skóre 6 (n = 2), a 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater, Child-Pugh B skóre 7 (n = 6) a skóre 8 (n = 2) se 16 zdravými kontrolními subjekty bylo zjištěno, že farmakokinetika jedné dávky a farmakodynamika apixabanu 5 mg nebyly u subjektů s jaterní nedostatečností změněny. Změny aktivity proti faktoru Xa a INR byly mezi subjekty s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými subjekty srovnatelné.

Apixaban nebyl studován u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Pohlaví

Expozice apixabanu byla u žen o přibližně 18 % vyšší než u mužů.

Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech mezi pohlavími nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Etnický původ a rasa

Výsledky ze studií fáze I neprokázaly znatelný rozdíl farmakokinetiky apixabanu u bělochů, asiátů, černochů/afroameričanů. Zjištění populační farmakokinetické analýzy u pacientů, kteří užívali apixaban, obecně odpovídaly výsledkům fáze I.

Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech související s etnickým původem a rasou nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Tělesná hmotnost

Ve srovnání s expozicí apixabanu u subjektů s tělesnou hmotností 65 až 85 kg byla tělesná hmotnost > 120 kg spojena s nižší expozicí o přibližně 30 % a tělesná hmotnost < 50 kg byla spojena s vyšší expozicí o přibližně 30 %.

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu s fixní dávkou podle hmotnosti.

Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

Farmakokinetický /farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika PD konečnými body (anti-Factor Xa aktivita (AXA), INR, PT, aPTT) byl hodnocen u dospělých pacientů po podání širokého rozmezí dávek (0,5 – 50 mg). Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a působením proti faktoru Xa byl popsán pomocí lineárního modelu. Vztah FK/FD pozorovaný u pacientů, kteří užívali apixaban, odpovídal vztahu zjištěnému u zdravých pacientů.

Podobně výsledky pediatrického farmakokinetického/farmakodynamického hodnocení apixabanu naznačují lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA. To je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční, vývojové a juvenilní toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Hlavními sledovanými účinky ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly ty, které souvisely s farmakodynamickým účinkem apixabanu na parametry krevní srážlivosti. Ve studiích toxicity byla zjištěna malá až žádná tendence ke krvácení. Jelikož to však může být způsobeno nižší citlivostí neklinických druhů ve srovnání s lidmi, při vyvozování důsledků pro člověka má být tento výsledek interpretován s opatrností.

V mléce potkanů byl zjištěn vysoký poměr mléko/mateřská plazma (C_{max} přibližně 8, AUC přibližně 30), pravděpodobně v důsledku aktivního transportu do mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

laktosa
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosamonohydrát laktosy
oxid titaničitý
triacetin
žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVdC hliníkové blistry jsou dostupné po 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 a 200 potahovaných tabletách.

PVC/PVdC hliníkové blistry jsou dostupné v perforovaných jednodávkových blistrech po 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 a 168 x 1 potahovaných tabletách.

HDPE lahvička s polypropylenovým bezpečnostním/závitovým uzávěrem obsahující 60, 100, 168, 180, 200 a 1000 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/20/1458/001
EU/1/20/1458/003
EU/1/20/1458/004
EU/1/20/1458/006
EU/1/20/1458/008
EU/1/20/1458/010

EU/1/20/1458/012
EU/1/20/1458/014
EU/1/20/1458/041
EU/1/20/1458/043

EU/1/20/1458/002
EU/1/20/1458/005
EU/1/20/1458/007
EU/1/20/1458/009
EU/1/20/1458/011
EU/1/20/1458/013
EU/1/20/1458/042

EU/1/20/1458/015
EU/1/20/1458/016
EU/1/20/1458/017
EU/1/20/1458/018
EU/1/20/1458/019
EU/1/20/1458/020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. července 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg apixabanu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 5mg potahovaná tableta obsahuje 103,95 mg laktosy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Růžové oválné bikonvexní potahované tablety přibližně 9,8 mm dlouhé a 5,2 mm široké s vyraženým „IU2“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk ≥ 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA $\geq$ II).

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých (pro hemodynamicky nestabilní pacienty s PE viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Léčba žilní tromboembolie (VTE) a prevence rekurentní VTE u pediatrických pacientů od 28 dnů do méně než 18 let věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF)

Doporučená dávka apixabanu je 5 mg perorálně 2x denně.

Snížení dávky

Doporučená dávka apixabanu je 2,5 mg perorálně 2x denně u pacientů s NVAF a za přítomnosti nejméně dvou z následujících skutečností: věk ≥ 80 let, tělesná váha ≤ 60 kg nebo kreatinin v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l).

Léčba má být dlouhodobá.

Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTE) u dospělých

Doporučená dávka apixabanu pro léčbu akutní DVT a léčbu PE je 10 mg užívaných perorálně 2x denně po dobu prvních 7 dnů; poté se užívá 5 mg perorálně 2x denně. Podle dostupných doporučených lékařských postupů má krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) vycházet z přechodných rizikových faktorů (např. nedávná operace, úraz, znehybnění).

Doporučená dávka apixabanu pro prevenci rekurentní DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálně 2x denně. Je-li prevence rekurentní DVT a PE indikována, má se dávka 2,5 mg 2x denně nasadit po dokončení šestiměsíční léčby apixabanem 5 mg 2x denně nebo jiným antikoagulanciem, jak ukazuje Tabulka 1 (viz také bod 5.1).

Tabulka 1: Doporučená dávka (VTE)

	Rozpis dávkování	Maximální denní dávka
Léčba DVT nebo PE	10 mg 2x denně po době prvních 7 dnů	20 mg
	poté 5 mg 2x denně	10 mg
Prevence rekurentní DVT a/nebo PE po dokončení 6 měsíců léčby DVT nebo PE	2,5 mg 2x denně	5 mg

Celkové trvání léčby musí být upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4).

Léčba žilní tromboembolie (VTE) a prevence rekurentní VTE u pediatrických pacientů

Léčba apixabanem u pediatrických pacientů od 28 dnů věku do méně než 18ti let má být zahájena po alespoň 5ti dnech úvodní parenterální antikoagulační terapie (viz bod 5.1).

Léčba apixabanem u pediatrických pacientů je založena na dávkování dle hmotnosti. Doporučená dávka apixabanu u pediatrických pacientů s hmotností ≥ 35 kg je uvedena v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené dávkování pro léčbu žilní tromboembolie (VTE) a prevenci rekurentní VTE u pediatrických pacientů s hmotností ≥ 35 kg (po počáteční parenterální antikoagulaci)

Tělesná hmotnost (kg)	Den 1-7		Den 8 a dále	
	Dávkování	Maximální denní dávka	Dávkování	Maximální denní dávka
≥ 35	10 mg dvakrát denně	20 mg	5 mg dvakrát denně	10 mg

Pro pediatrické pacienty s hmotností < 35 kg se řiďte souhrnem údajů o přípravku pro apixaban granulát v kapslích a apixaban potahovaný granulát v sáčcích.

Na základě doporučení pro léčbu žilní tromboembolie (VTE) u pediatrické populace má být délka celkové léčby individualizována po pečlivém zhodnocení přínosu léčby a rizika krvácení (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka u dospělých a pediatrických pacientů

Vynechaná ranní dávka se má užít ihned, jakmile si jí pacient všimne, a může být užita společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít pouze tentýž večer, pacient by neměl užít dvě dávky následující ráno. Pacient má pokračovat v užívání pravidelné dávky dvakrát denně podle doporučení následující den.

Převedení léčby

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek Apixaban Accord (a naopak) může být provedeno v následující plánované dávce (viz bod 4.5). Tyto léčivé přípravky nemají být podávány současně.

Převedení léčby z antagonisty vitamínu K (VKA) na přípravek Apixaban Accord

Při převádění pacienta z léčby antagonisty vitamínu K (VKA) na přípravek Apixaban Accord je třeba vysadit warfarin nebo jinou léčbu VKA a nasadit přípravek Apixaban Accord, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) < 2.

Převedení z přípravku Apixaban Accord na léčbu VKA

Při převádění pacienta z přípravku Apixaban Accord na léčbu VKA je třeba pokračovat v podávání přípravku Apixaban Accord nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech společného podávání přípravku Apixaban Accord a léčby VKA je třeba zjistit INR před další plánovanou dávkou přípravku Apixaban Accord. Ve společném podávání přípravku Apixaban Accord a léčby VKA je třeba pokračovat, dokud nebude INR ≥ 2 .

Pro pediatrické pacienty nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší pacienti

VTET - Není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4. a 5.2).

NVAF - Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou splněna kritéria pro snížené dávkování (viz *Snížené dávkování* na začátku bodu 4.2).

Porucha funkce ledvin

Dospělí pacienti

U dospělých pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin platí následující doporučení:

- pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurentní DVT a PE (VTEp) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).
- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a hodnotou kreatininu v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l) spojenou s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg, je snížení dávky nezbytné (viz výše uvedený odstavec týkající se snížení dávky). Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věk, tělesná hmotnost), není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) platí tato doporučení (viz body 4.4 a 5.2):

- pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurentní DVT a PE (VTEt) je třeba užívat apixaban s opatrností;
- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF mají pacienti dostávat nižší dávku apixabanu, 2,5 mg 2x denně.

U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nebo u pacientů podstupujících dialýzu nejsou klinické zkušenosti, a proto se apixaban nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Na základě údajů o dospělých a omezených údajích u pediatrických pacientů (viz bod 5.2) není u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Apixaban se u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Přípravek Apixaban Accord je kontraindikován u dospělých pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení (viz bod 4.3).

Přípravek se nedoporučuje podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Přípravek se má používat s opatrností u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B). U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy alaninaminotransferázou (ALT) / aspartátaminotransferázou (AST) > 2x ULN nebo celkovým bilirubinem $\geq$ 1,5x ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Apixaban Accord užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Apixaban Accord mají být provedeny testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl studován u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Tělesná hmotnost

VTET - Není nutná žádná úprava dávkování u dospělých (viz body 4.4 a 5.2)

NVAF - Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou splněna kritéria pro snížené dávkování (viz *Snížené dávkování* na začátku bodu 4.2).

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu s fixní dávkou podle hmotnosti (viz bod 4.2).

Pohlaví

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2)

Pacienti podstupující katetrizační ablaci (NVAF)

Pacienti podstupující katetrizační ablaci mohou pokračovat v užívání apixabanu (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Pacienti podstupující kardioverzi

Dospělým pacientům s NVAF, kteří vyžadují kardioverzi, lze nasadit apixaban nebo pokračovat v jeho podávání.

U pacientů dříve neléčených antikoagulancii je nutné před kardioverzí zvážit použití zobrazovací metody (např. transezofageální echokardiografie (TEE) nebo počítačové tomografie (CT)) v souladu se zavedenými lékařskými postupy za účelem vyloučení trombu v levé síni.

U pacientů, kteří zahajují léčbu apixabanem, je třeba před kardioverzí podávat 5 mg 2x denně po dobu nejméně 2,5 dne (5 jednotlivých dávek), což zajistí adekvátní antikoagulaci (viz bod 5.1). Pokud pacient splňuje kritéria pro snížení dávky (viz výše uvedené body *Snížení dávky* a *Porucha funkce ledvin*), dávkovací režim se změní na 2,5 mg apixabanu 2x denně po dobu nejméně 2,5 dne (5 jednotlivých dávek).

Pokud je kardioverzi nutné provést ještě před podáním 5 dávek apixabanu, podá se jednorázová nasycovací dávka 10 mg následovaná 5 mg 2x denně. Pokud pacient splňuje kritéria pro snížení dávky, dávkovací režim se změní na 5mg jednorázovou nasycovací dávku následovanou 2,5 mg 2x denně (viz výše uvedené body *Snížení dávky* a *Porucha funkce ledvin*). Nasycovací dávka by měla být podaná nejméně 2 h před kardioverzí (viz bod 5.1).

U všech pacientů podstupujících kardioverzi je nutné před kardioverzí potvrdit, že pacient užil apixaban podle předpisu. Při rozhodování o zahájení a délce léčby je nutné vzít v potaz zavedené doporučené postupy pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

Pacienti s NVAF a akutním koronárním syndromem (ACS) a/nebo perkutánní koronární intervencí (PCI)

U pacientů s NVAF a ACS a/nebo PCI (po dosažení hemostázy) jsou s léčbou apixabanem v doporučené dávce v kombinaci s protideštičkovými léky omezené zkušenosti (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Apixaban Accord u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do 18 let nebyla stanovena v jiných indikacích než je léčba žilní tromboembolie (VTE) a prevence recidivující VTE. Nejsou k dispozici žádné údaje o použití u novorozenců a v jiných indikacích (viz také bod 5.1). Proto se použití přípravku Apixaban Accord u novorozenců a pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do 18 let v jiných indikacích než je léčba VTE a prevence recidivující VTE nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Apixaban Accord u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena pro indikaci prevence tromboembolie. V současnosti dostupné údaje o prevenci tromboembolických příhod jsou popsány v bodě 5.1, nelze však poskytnout žádné doporučení týkající se dávky.

Způsob podání u dospělých a pediatrických pacientů

Perorální podání.

Přípravek Apixaban Accord se má zapíjet vodou, lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Apixaban Accord rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5% roztoku glukózy ve vodě (G5W) či v jablečném džusu nebo je lze smíchat s jablečným protlakem a ihned podat perorálně (viz bod 5.2). Případně lze tablety přípravku Apixaban Accord rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo G5W a ihned podat nazogastrickou sondou (viz bod 5.2).

Rozdrcené tablety přípravku Apixaban Accord jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečném džusu a jablečném protlaku po dobu až 4 hodin.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní klinicky významné krvácení.
- Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 5.2).
- Léze nebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácení. Toto může zahrnovat současný nebo nedávný gastrointestinální vřed, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávná operace mozku, míchy nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známé nebo suspektní jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneurysma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality.
- Souběžná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, dabigatran etexilate, atd.), vyjma specifických případů převodu antikoagulační terapie (viz bod 4.2), kdy je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení otevřeného centrálního žilního nebo tepenného katetru nebo kdy je UFH podáván během katetrizační ablace kvůli fibrilaci síní (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

Podobně jako při užívání jiných antikoagulancií mají být pacienti užívající přípravek Apixaban Accord pečlivě sledováni s ohledem na známky krvácení. Doporučuje se, aby byl přípravek používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání apixabanu se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení (viz body 4.8 a 4.9).

I když léčba apixabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, ve výjimečných situacích, kdy může znalost expozice apixabanu pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování a naléhavé operaci, může být užitečný kalibrovaný kvantitativní test anti-Faktor Xa aktivity (viz bod 5.1).

Pro dospělé je k dispozici specifické reverzní činidlo (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamický účinek apixabanu. Jeho bezpečnost a účinnost však u pediatrických pacientů nebyla stanovena (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi čerstvé zmrazené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. S použitím přípravků se 4faktorovým PCC k zastavení krvácení u pediatrických a dospělých pacientů, kteří dostávali apixaban, však neexistují žádné klinické.

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je souběžná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancií kontraindikována (viz bod 4.3).

Souběžné užívání apixabanu s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení (viz bod 4.5).

Jsou-li pacienti léčeni souběžně selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo nesteroidními protizánětlivými léky (NSA), včetně kyseliny acetylsalicylové, je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Po operaci se souběžné podávání jiných inhibitorů agregace destiček spolu s apixabanem nedoporučuje.

U pacientů s fibrilací síní a stavy vyžadujícími monoterapii nebo duální antiagregační terapii by se dříve, než se tato léčba zkombinuje s přípravkem Apixaban Accord, měly pečlivě vyhodnotit možné výhody proti potenciálním rizikům.

V klinické studii u dospělých pacientů s fibrilací síní zvýšilo souběžné užívání kyseliny acetylsalicylové (ASA) riziko závažného krvácení u apixabanu z 1,8 % za rok na 3,4 % za rok a u rizika krvácení u warfarinu došlo ke zvýšení z 2,7 % za rok na 4,6 % za rok. V této klinické studii byla v omezené míře (2,1 %) použita souběžná duální antiagregační terapie (viz bod 5.1).

Klinická studie zahrnovala pacienty s fibrilací síní s ACS a/nebo podstupující PCI a plánované období léčby inhibitorem P2Y₁₂, s ASA nebo bez ní, a perorálním antikoagulanciem (buď apixabanem, nebo VKA) po dobu 6 měsíců. Souběžné užívání ASA zvýšilo riziko závažného nebo CRNM (klinicky významného nezávažného) krvácení (definováno dle ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis) u pacientů léčených apixabanem z 16,4 % za rok na 33,1 % za rok (viz bod 5.1).

V klinické studii s pacienty s vysoce rizikovým post-akutním koronárním syndromem bez fibrilace síní, kteří se vyznačovali mnohonásobnými srdečními a nesrdečními komorbiditami, a kteří dostávali ASA nebo kombinaci ASA a klopidogrelu, bylo hlášeno významné zvýšení rizika závažného krvácení podle ISTH u apixabanu (5,13 % za rok) ve srovnání s placebem (2,04 % za rok).

Ve studii CV185325, nebyly u 12 pediatrických pacientů léčených současně apixabanem a ASA ≤ 165 mg denně hlášeny žádné klinicky významné krvácivé příhody.

Použití trombolitik k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

S použitím trombolitik k léčbě akutní cévní mozkové příhody u pacientů užívajících apixaban jsou velmi omezené zkušenosti (viz bod 4.5).

Pacienti s umělými srdečními chlopněmi

U pacientů s umělými srdečními chlopněmi a s atriální fibrilací nebo bez ní nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Apixaban Accord studována. Použití přípravku Apixaban Accord se proto za těchto okolností nedoporučuje.

Apixaban nebyl studován u pediatrických pacientů s umělými srdečními chlopněmi, proto se jeho použití nedoporučuje.

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) zahrnující apixaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

Operace a invazivní výkony

Apixaban se má být vysadit nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, u nichž nelze vyloučit pravděpodobnost klinicky významného krvácení, nebo u kterých by riziko krvácení bylo nepřijatelné.

Apixaban má být vysazen nejméně 24 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony s nízkým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, u nichž se očekává, že každé krvácení, které se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu, nebo bude snadno kontrolovatelné.

Jestliže nelze odložit operaci nebo invazivní výkony, je třeba dbát řádné opatrnosti a vzít v úvahu zvýšené riziko krvácení. Toto riziko krvácení se má vážit oproti naléhavosti zásahu.

V podávání apixabanu se má pokračovat co nejdříve po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku, jakmile to dovoluje klinický stav a je ustavena hemostáza (informace ke kardioverzi viz bod 4.2).

U pacientů podstupujících katetrizační ablaci kvůli fibrilaci síní není nutné léčbu přípravkem Apixaban Accord přerušovat (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Dočasné přerušení

Přerušení podávání antikoagulancií, včetně apixaban, kvůli aktivnímu krvácení, elektivní operaci nebo invazivním výkonům vystavuje pacienty zvýšenému riziku trombózy. Je třeba se vyhnout výpadkům léčby a pokud musí být z jakéhokoli důvodu apixaban dočasně vysazen, je třeba obnovit terapii co nejdříve.

Spinální/epidurální anestezie nebo punkce

Při použití neuraxiální anestezie (spinální/epidurální anestezie) nebo spinální/epidurální punkce jsou pacienti léčení antitrombotickými látkami k prevenci tromboembolických komplikací vystaveni riziku vzniku epidurálního nebo spinálního hematomu, který může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko těchto příhod může být zvýšeno pooperačním použitím zavedených epidurálních katétrů nebo souběžným užíváním léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Zavedené epidurální nebo intrathekální katetry musí být odstraněny nejméně 5 hodin před první dávkou apixabanu. Riziko může

být také zvýšeno traumatickou nebo opakovanou epidurální nebo spinální punkcí. Pacienti musí být často sledováni z hlediska známek a příznaků neurologického poškození (např. necitlivost nebo slabost nohou, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Pokud je zaznamenáno neurologické poškození, je nutná urgentní diagnóza a léčba. Před neuraxiální intervencí by měl lékař zvážit potenciální přínos oproti riziku u pacientů s antikoagulací nebo u pacientů, kteří mají být antikoagulací léčeni pro tromboprofylaxi.

S použitím apixabanu s zavedenými intratekálními nebo epidurálními katétry nejsou žádné klinické zkušenosti. V případě potřeby a na základě obecných farmakokinetických charakteristik apixabanu by měl uplynout časový interval 20–30 hodin (tj. 2x poločas rozpadu) mezi poslední dávkou apixabanu a vytažením katétru a před vytažením katétru by měla být vynechána alespoň jedna dávka. Další dávka apixabanu může být podána nejméně 5 hodin po vytažení katétru. Stejně jako u všech nových antikoagulačních léčivých přípravků jsou zkušenosti s neuraxiální bloádou omezené, a proto se při použití apixabanu v přítomnosti neuraxiální blokády doporučuje mimořádná opatrnost.

Nejsou k dispozici žádné údaje o načasování zavedení nebo vytažení neuraxiálního katétru u pediatrických pacientů během léčby apixabanem. V takových případech je třeba apixaban přerušit a zvážit krátkodobě působící parenterální antikoagulant.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE nebo pacienti, kteří potřebují trombolýzu nebo plicní embolektomii

U pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo se u nich uvažuje o trombolýze nebo plicní embolektomii, se apixaban nedoporučuje jako alternativa k nefrakcionovanému heparinu, protože v těchto klinických situacích nebyla bezpečnost a účinnost apixabanu stanovena.

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním mohou být vystaveni vysokému riziku venózní tromboembolie a krvácivých příhod. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům (také viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Dospělí pacienti

Omezená klinická data ukazují zvýšenou koncentraci apixabanu v plazmě u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Při léčbě DVT, léčbě PE a prevenci rekurentní DVT a PE (VTET) se musí apixaban užívat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min), (viz body 4.2 a 5.2).

Pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF musí pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) a pacienti s kreatininem v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) ve spojení s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou váhou ≤ 60 kg dostávat nižší dávku apixabanu, 2,5 mg dvakrát denně (viz bod 4.2);

U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min, nebo u pacientů podstupujících dialýzu nejsou klinické zkušenosti, proto se apixaban nedoporučuje (viz bod 4.2 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebyli studováni, a proto by neměli užívat apixaban (viz body 4.2 a 5.2).

Starší pacienti

Vyšší věk může zvýšit riziko krvácení (viz bod 5.2).

Také kombinaci apixaban s ASA u starších pacientů je třeba používat s opatrností z důvodu možného vyššího rizika krvácení.

Tělesná hmotnost

Nižší tělesná hmotnost (< 60 kg) může u dospělých pacientů zvýšit riziko krvácení (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Apixaban je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním spojeným s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení (viz bod 4.3).

Přípravek se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Přípravek se má používat opatrně u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B) (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy ALT/AST > 2x ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem $\geq 1,5 \times$ ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto se musí apixaban v této populaci používat s opatrností (viz bod 5.2). Před nasazením apixabanu musí být provedeny testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl studován u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Interakce s inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a P-glykoproteinu (P-gp)

Použití apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni celkově podávanými silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, jako jsou například azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir). Tyto léčivé přípravky mohou zvyšovat expozici apixabanu dvojnásobně (viz bod 4.5) nebo vícenásobně v případě přítomnosti přídatných faktorů, které zvyšují expozici apixabanu (např. těžká porucha funkce ledvin).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o pediatrických pacientech, kteří jsou souběžně léčeni silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp (viz bod 4.5).

Interakce s induktory CYP3A4 a P-gp

Současné použití přípravku Apixaban Accord se silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může vést k ~ 50% snížení expozice apixabanu. V klinické studii u pacientů s fibrilací síní byla při současném podávání apixabanu a silných induktorů CYP3A4 a P-gp pozorována snížená účinnost a vyšší riziko krvácení ve srovnání s podáváním apixabanu samostatně.

U pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp platí tato doporučení (viz bod 4.5):

- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurentní DVT a PE je třeba apixaban užívat s opatrností;
- pro léčbu DVT a léčbu PE se apixaban užívat nemá, protože může mít nižší účinnost.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o pediatrických pacientech, kteří jsou souběžně léčeni silnými induktory CYP3A4 a P-gp (viz bod 4.5).

Laboratorní parametry

Testy srážlivosti [např. protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)] jsou podle očekávání ovlivněny mechanismem účinku apixabanu. Při očekávané léčebné dávce byly zaznamenány malé změny těchto testů, které rovněž velmi kolísaly (viz bod 5.1).

Informace o pomocných látkách

Přípravek Apixaban Accord obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání apixabanu s ketokonazolem (400 mg 1x denně), silným inhibitorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k dvojnásobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,6násobnému zvýšení průměrné C_{max} apixabanu.

Užívání apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří současně systémově užívají silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou azolová antimykotika (například ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) (viz bod 4.4).

Očekává se, že léčivé látky, které se nepovažují za silné inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, (např. amiodaron, klarithromycin, diltiazem, flukonazol, naproxen, chinidin, verapamil) zvyšují plazmatické koncentrace apixabanu minimálně. Při současném podávání s látkami, které nejsou silnými inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, není nutná úprava dávky apixabanu. Například diltiazem (360 mg 1x denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4 a slabý inhibitor P-gp, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,3násobnému zvýšení C_{max} . Naproxen (500 mg v jediné dávce), který je inhibitorem P-gp, ale ne CYP3A4, vedl k 1,5násobnému a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC a respektive C_{max} apixabanu. Klarithromycin (500 mg, 2x denně), který je inhibitorem P-gp a silným inhibitorem CYP3A4, vedl k 1,6násobnému a 1,3násobnému zvýšení průměrné AUC a respektive C_{max} apixabanu.

Induktory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání apixabanu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k přibližně 54% a 42% snížení průměrné AUC a C_{max} apixabanu. Současné použití apixabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může také vést k nižší plazmatické koncentraci apixabanu. Při současném podávání těchto léčivých přípravků není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak u pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp by se pro prevenci mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAf a pro prevenci rekurentní DVT a PE měl apixaban užívat s opatrností. Apixaban se nedoporučuje pro léčbu DVT a PE u pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp, protože účinnost může být snížena (viz bod 4.4).

Antikoagulancia, inhibitory agregace destiček, SSRI/SNRI a NSA

Z důvodu zvýšeného rizika krvácení je souběžná léčba s jakýmkoli jinými antikoagulancii kontraindikována, vyjma specifických případů převodu antikoagulační terapie, kdy je UFH podáván v dávkách nezbytných pro udržení otevřeného centrálního žilního nebo tepenného katetru nebo kdy je UFH podáván během katetrizační ablace kvůli fibrilaci síní (viz bod 4.3).

Po kombinovaném podávání enoxaparinu (40 mg v jedné dávce) s apixabanem (5 mg v jedné dávce) byl pozorován doplňkový účinek na účinnost proti faktoru Xa.

Při současném podávání apixabanu s ASA 325 mg 1x denně nebyly zjištěny farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce.

V klinických hodnoceních fáze I nebylo při současném podávání s klopidoogrelem (75 mg 1x denně) nebo s kombinací klopidoogrelu 75 mg a ASA 162 mg 1x denně, nebo s prasugrelem (60 mg a dále 10 mg 1x denně) prokázáno významné prodloužení doby krvácení nebo další inhibice agregace destiček ve srovnání s podáváním antiagregancií bez apixabanu. Nárůsty v testech srážlivosti (PT, INR a aPTT) byly konzistentní s účinky samotného apixabanu.

Naproxen (500 mg), inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC, respektive C_{max} apixabanu. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci destiček indukovanou kyselinou arachidonovou a žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení.

Navzdory těmto zjištěním se může u jednotlivců objevit výraznější farmakodynamická odpověď při současném podávání antiagregancií s apixabanem. Apixaban je nutné užívat s opatrností při současné léčbě se SSRI/SNRI, NSA, ASA a/nebo inhibitory P2Y₁₂, protože tyto léčivé přípravky typicky zvyšují riziko krvácení (viz bod 4.4.).

Se souběžným podáváním jiných inhibitorů agregace destiček (jako jsou antagonisté receptorů GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextran nebo sulfinpyrazon) či trombolitik jsou omezené zkušenosti. Jelikož tyto látky zvyšují riziko krvácení, souběžné podávání těchto přípravků s apixabanem se nedoporučuje (viz bod 4.4.).

Ve studii CV185325, nebyly u 12 pediatrických pacientů léčených současně apixabanem a ASA ≤ 165 mg denně hlášeny žádné klinicky významné krvácivé příhody.

Jiné současně podávané léky

Při současném podání apixabanu s atenololem nebo famotidinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce. Současné podávání apixabanu 10 mg s atenololem 100 mg nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetiku apixabanu. Následně po podání těchto dvou přípravků současně byla průměrná AUC a C_{max} apixabanu o 15 % resp. 18 % nižší než při samostatném podání. Podání apixabanu 10 mg s famotidinem 40 mg nemělo žádný vliv na AUC nebo C_{max} apixabanu.

Účinek apixabanu na jiné léčivé přípravky

In vitro studie apixabanu neprokázaly inhibiční účinek na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) v koncentracích, které byly významně vyšší než maximální plazmatická koncentrace zaznamenaná u pacientů. Apixaban neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 v koncentracích do 20 μM . Proto se neočekává, že by apixaban měnil metabolickou clearance současně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány těmito enzymy. Apixaban není významným inhibitorem P-gp.

V klinických hodnoceních provedených u zdravých subjektů, jak je popsáno níže, apixaban významně nezměnil farmakokinetiku digoxinu, naproxenu nebo atenololu.

Digoxin

Současné podávání apixabanu (20 mg 1x denně) a digoxinu (0,25 mg 1x denně), substrátu P-gp, neovlivnilo AUC nebo C_{max} digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P-gp.

Naproxen

Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a naproxenu (500 mg), běžně používaného NSA, nemělo žádný vliv na AUC nebo C_{max} naproxenu.

Atenolol

Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a atenololu (100 mg), běžně používaného beta blokátoru, neměnilo farmakokinetiku atenololu.

Aktivní uhlí

Podávání aktivního uhlí snižuje expozici apixabanu (viz bod 4.9).

Pediatrická populace

Interakční studie nebyly u dětí provedeny. Výše uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělých a u pediatrické populace je třeba vzít v úvahu upozornění v bodě 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití apixabanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie u zvířat neprokazují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání apixabanu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se apixaban nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly exkreci apixabanu do mléka. (viz bod 5.3). Nemůže být vyloučeno riziko pro kojení dítě.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání apixabanu.

Fertilita

Studie u zvířat, kterým byl podáván apixaban, neprokázaly vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Apixaban Accord nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost apixabanu byla studována u dospělých ve čtyřech klinických studiích fáze III zahrnujících přes 15 000 pacientů: více než 5 000 pacientů ve studiích VTR a více než 11 000 pacientů ve studiích NVAf a přes 4 000 pacientů ve studiích léčby VTE (VTet), s průměrnou celkovou expozicí 20 dnů, 1,7 roku a 221 dnů (viz bod 5.1).

Časté nežádoucí účinky byly krvácení, kontuze, epistaxe a hematom (viz Tabulka 3, uvádějící profil a četnost nežádoucích účinků podle indikace).

Ve studiích NVAF byla celková četnost výskytu nežádoucích účinků souvisejících s krvácením u apixabanu 24,3 % ve studii apixabanu ve srovnání s warfarinem a 9,6 % ve studii apixabanu ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou. Ve studii apixabanu ve srovnání s warfarinem byla četnost výskytu závažného gastrointestinálního krvácení podle ISTH (včetně horního GI, dolního GI a krvácení z rektu) u apixabanu 0,76 %/rok. Četnost výskytu závažného nitroočního krvácení podle ISTH u apixabanu byla 0,18 %/rok.

Ve studiích VTEt byla celková četnost výskytu nežádoucích účinků souvisejících s krvácením u apixabanu 15,6 % ve studii apixabanu ve srovnání s enoxaparinem/warfarinem a 13,3 % ve studii apixabanu ve srovnání s placebem (viz bod 5.1).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce č.2 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené pod záhlavím jednotlivých tříd orgánových systémů a četností s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit) u dospělých pro NVAF a VTEp nebo VTEt, a u pediatrických pacientů od 28 dnů do < 18 let věku pro žilní tromboembolii (VTE) a prevenci rekurentní VTE.

Četnosti nežádoucích účinků uvedené v tabulce 3 u pediatrických pacientů jsou odvozeny ze studie CV185325, ve které pacienti užívali apixaban k léčbě žilní tromboembolie (VTE) a prevenci rekurentní VTE.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky v tabulce

<u>Třídy orgánových systémů</u>	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)	Léčba DVT a PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTEt) u dospělých	Léčba VTE a prevence recidivující VTE u pediatrických pacientů od 28 dnů do méně než 18 let
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			
Anémie	Časté	Časté	Časté
Trombocytopénie	Méně časté	Časté	Časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>			
Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe	Méně časté	Méně časté	Časté [†]
Pruritus	Méně časté	Méně časté*	Časté
Angioedém	Není známo	Není známo	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>			
Mozkové krvácení [†]	Méně časté	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy oka</i>			
Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení)	Časté	Méně časté	Není známo
<i>Cévní poruchy</i>			
Krvácení, hematom	Časté	Časté	Časté
Hypotenze (včetně procedurální hypotenze)	Časté	Méně časté	Časté
Intraabdominální krvácení	Méně časté	Není známo	Není známo
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			
Epistaxe	Časté	Časté	Velmi časté
Hemoptýza	Méně časté	Méně časté	Není známo
Krvácení do dýchacího traktu	Vzácné	Vzácné	Není známo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>			

<u>Třídy orgánových systémů</u>	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAf, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAf)	Léčba DVT a PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTEt) u dospělých	Léčba VTE a prevence recidivující VTE u pediatrických pacientů o 28 dnů dříve než u 18 let
Nauzea	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté	Není známo
Krvácení z hemoroidů	Méně časté	Méně časté	Není známo
Krvácení z úst	Méně časté	Časté	Není známo
Hematochezie	Méně časté	Méně časté	Časté
Rektální krvácení, krvácení z dásní	Časté	Časté	Časté
Retroperitoneální krvácení	Vzácné	Není známo	Není známo
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			
Abnormální funkční jaterní test, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bilirubin v krvi	Méně časté	Méně časté	Časté
Zvýšená gamaglutamyltransferáza	Časté	Časté	Není známo
Zvýšená alaninaminotransferáza	Méně časté	Časté	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>			
Kožní vyrážka	Méně časté	Časté	Časté
Alopecie	Méně časté	Méně časté	Časté
Erythema multiforme	Velmi vzácné	Není známo	Není známo
Kožní vaskulitida	Není známo	Není známo	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>			
Svalové krvácení	Vzácné	Méně časté	Není známo
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			
Hematurie	Časté	Časté	Časté
Nefropatie související s antikoagulancii	Není známo	Není známo	Není známo
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			
Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení	Méně časté	Časté	Velmi časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>			
Krvácení v místě aplikace	Méně časté	Méně časté	Není známo
<i>Vyšetření</i>			
Pozitivní okultní krvácení	Méně časté	Méně časté	Není známo
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>			
Kontuze	Časté	Časté	Časté
Krvácení po zákroku (včetně hematomu po zákroku, krvácení z rány, hematomu v místě cévního vpichu a krvácení v místě katetru), sekrece z rány, krvácení v místě incize (včetně hematomu v místě incize), operační krvácení	Méně časté	Méně časté	Časté
Traumatické krvácení	Méně časté	Méně časté	Není známo

* Ve studii CV185057 (dlouhodobá prevence VTE) se nevyskytly žádné případy generalizovaného pruritu.

† Pojem „Mozkové krvácení“ zahrnuje jakékoli intrakraniální nebo intraspinální krvácení (tj. hemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo krvácení do putamen nebo mozečku a intraventrikulární nebo subdurální krvácení).

‡ Zahrnuje anafylaktickou reakci, přecitlivělost na léky a hypersenzitivitu.

§ Zahrnuje silné menstruační krvácení, intermenstruační krvácení a vaginální krvácení.

Použití apixabanu může být spojeno s vyšším rizikem okultního nebo zjevného krvácení z kterékoli tkáně nebo orgánu, které může vést k posthemoragické anémii. Znamky, příznaky a závažnost budou kolísat podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení (viz body 4.4 a 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost apixabanu byla zkoumána v 1 klinické studii fáze I a 3 klinických studiích fáze II/III, kterých se zúčastnilo 970 pacientů. Z těchto pacientů 568 pacientů dostalo jednu nebo více dávek apixabanu s průměrnou celkovou expozicí 1, 24, 331 a 80 dní (viz bod 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabanu upravené podle hmotnosti ve formě apixabanu odpovídající věku.

Celkově byl bezpečnostní profil apixabanu u pediatrických pacientů ve věku 28 dní až < 18 let podobný jako u dospělých a byl obecně konzistentní napříč různými dětskými věkovými skupinami.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pediatrických pacientů byly epistaxe a abnormální vaginální krvácení (profil nežádoucích účinků a frekvence podle indikace viz tabulka 3).

U pediatrických pacientů byly epistaxe (velmi časté), abnormální vaginální krvácení (velmi časté), hypersenzitivita a anafylaxe (časté), pruritus (časté), hypotenze (časté), hematochezie (časté), zvýšená aspartátaminotransferáza (časté), alopecie (častá) a krvácení po zákroku (časté) hlášeny častěji ve srovnání s dospělými léčenými apixabanem, ale ve stejné frekvenční kategorii jako u pediatrických pacientů ve skupině standardní péče (SOC); jedinou výjimkou bylo abnormální vaginální krvácení, které bylo ve skupině SOC hlášeno jako časté. Ve všech případech kromě jednoho bylo u pediatrických pacientů, kteří dostávali souběžnou chemoterapii pro základní maligní onemocnění, hlášeno zvýšení jaterních transamináz.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. V případě výskytu hemoragických komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Má se zvážit zahájení vhodné léčby, např. chirurgická zástava krvácení, transfuze mražené plazmy nebo podání látky ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (viz bod 4.4).

V kontrolovaných klinických hodnoceních neměl apixaban podávaný perorálně zdravým dospělým jedincům v dávkách až 50 mg denně po dobu 3 až 7 dnů (25 mg 2x denně po dobu 7 dnů nebo 50 mg 1x denně po dobu 3 dnů) žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

U zdravých dospělých jedinců snížilo podávání aktivního uhlí 2 a 6 hodin po požití 20mg dávky apixabanu střední AUC apixabanu o 50 %, resp. 27 %, a nemělo žádný dopad na C_{max} . Střední poločas apixabanu klesl z 13,4 hodiny, když byl apixaban podáván samotný, na 5,3 hodiny, když bylo aktivní uhlí podáno 2 hodiny po apixabanu, a na 4,9 hodiny, když bylo podáno po šesti hodinách. Tudíž podávání aktivního uhlí může být užitečné při řešení předávkování apixabanem nebo při náhodném požití.

Pokud byla jednorázová dávka 5 mg apixabanu podána perorálně, snížila hemodialýza u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) AUC apixabanu o 14 %. Proto je nepravděpodobné, že by dialýza byla účinným prostředkem, jak zvládnout předávkování apixabanem.

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je pro dospělé pacienty k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (andexanet alfa) (viz bod 4.4). Také je možné zvážit podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků apixabanu, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž během 4 hodin od začátku 30 minutové infuze bylo dosaženo výchozích hodnot. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC k zástavě krvácení u jedinců, kterým byl podán apixaban. V současné době nejsou žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u jedinců léčených apixabanem. Je možné zvážit opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titraci v závislosti na zlepšení krvácení.

Specifický reverzní lék (andexanet alfa) antagonistující farmakodynamický účinek apixabanu nebyl u pediatrické populace stanoven (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze také zvážit transfuzi čerstvě zmrazené plazmy nebo podání PCC nebo rekombinantního faktoru VIIa.

V závislosti na lokální dostupnosti odborníka na koagulaci se má u závažných krvácení zvážit konzultace s tímto odborníkem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa, ATC kód: B01AF02

Mechanismus účinku

Apixaban je silný, perorální, reverzibilní, přímý a vysoce selektivní inhibitor aktivního místa faktoru Xa. Pro antitrombotické působení nevyžaduje antitrombin III. Apixaban inhibuje volný a v koagulu vázaný faktor Xa a protrombinázovou aktivitu. Apixaban nemá přímé účinky na agregaci destiček, ale nepřímo inhibuje agregaci destiček indukovanou trombinem. Inhibicí faktoru Xa zabraňuje apixaban tvorbě trombinu a vzniku trombu. V preklinických studiích apixabanu na zvířecích modelech byla prokázána antitrombotická účinnost v prevenci arteriální a venózní trombózy v dávkách, při kterých byla zachována hemostáza.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabanu odrážejí mechanismus působení (inhibice FXa). V důsledku inhibice FXa prodlužuje apixaban testy srážlivosti, jako je například protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Při očekávané léčebné dávce byly u dospělých pacientů zaznamenány malé změny těchto testů srážení, které jsou také velmi variabilní. Tyto testy se nedoporučují ke zhodnocení farmakodynamických účinků apixabanu. Ve stanovení tvorby trombinu snížil apixaban endogenní trombinový potenciál, který je měřítkem tvorby trombinu v lidské plazmě.

Apixaban také vykazuje anti-Faktor Xa působení, které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních anti-Faktor Xa soupravách, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických studií u dospělých pacientů jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom® Heparin. Anti-Faktor Xa působení je přímo lineárně závislé na plazmatické koncentraci apixabanu a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholné plazmatické koncentrace apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-Faktor Xa aktivitou je přibližně lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu.

Výsledky pediatrických studií s apixabanem naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa.

Tabulka 4 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a aktivitu proti faktoru Xa pro každou indikaci pro dospělé pacienty. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří užívali apixaban v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, výsledky vykazují 1,7násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů užívajících apixaban pro léčbu DVT a PE nebo prevenci rekurentní DVT a PE výsledky vykazují méně než 2,2násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami.

Tabulka 4: Předpokládaná expozice apixabanu v ustáleném stavu a anti-Faktor Xa aktivita

	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-Faktor Xa aktivita max (IU/ml)	Apix. anti-Faktor Xa aktivita min (IU/ml)
	Medián [5. 95. percentil]			
<i>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace: NVAf</i>				
2,5 mg 2x denně*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2x denně	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTet)</i>				
2,5 mg 2x denně	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2x denně	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2x denně	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populace s upravenou dávkou na základě alespoň 2 ze 3 kritérií snížení dávky ve studii ARISTOTLE.

Ačkoli léčba apixabanem nevyžaduje běžné sledování expozice, může být kalibrovaný kvantitativní test anti-Faktor Xa aktivity užitečný ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost expozice apixabanu pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či mimořádné operaci.

Pediatrická populace

Pediatrické studie s apixabanem používaly apixaban test STA® Liquid Anti-Xa. Výsledky těchto studií naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a aktivitou anti-faktoru Xa (AXA) je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje dokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa.

Ve studii CV185155 se geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max pohyboval mezi 27,1 (22,2) ng/ml a 71,9 (17,3) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) C_{min} a C_{max} 30,3 (22) ng/ml a 80,8 (16,8) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozmezích AXA při použití pediatrického dávkovacího režimu byly srovnatelné s expozicemi pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 2,5 mg dvakrát denně.

V rámci hmotnostních kategorií od 6 do ≥ 35 kg ve studii CV185362 se geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max pohyboval mezi 67,1 (30,2) ng/ml a 213 (41,7) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 71,3 (61,3) ng/ml a 230 (39,5) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA při použití pediatrického dávkovacího režimu byly srovnatelné s expozicemi pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně.

V rámci hmotnostních kategorií od 6 do ≥ 35 kg ve studii CV185325 se geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max pohyboval mezi 47,1 (57,2) ng/ml a 146 (40,2) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 50 (54,5) ng/ml a 144 (36,9) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA při použití pediatrického dávkovacího režimu byly srovnatelné s expozicemi pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně.

Předpokládaná expozice v rovnovážném stavu a aktivita proti faktoru Xa v pediatrických studiích naznačuje, že kolimace mezi vrcholem a minimem v rovnovážném stavu v koncentracích apixabanu a hladinách AXA byla přibližně 3násobná (min, max: 2,65–3,22) v celkové populaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF)

V klinickém programu (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) bylo z celkového počtu 23 799 dospělých pacientů randomizováno 11 927 do skupiny apixabanu. Program měl za cíl prokázat účinnost a bezpečnost apixabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a jedním nebo několika z dalších rizikových faktorů, jako:

- předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA)
- věk ≥ 75 let
- hypertenze
- diabetes mellitus
- symptomatické srdeční selhání (třída NYHA $\geq$ II)

Studie ARISTOTLE

Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18 201 dospělých pacientů randomizováno do dvojité slepé léčby apixabanem 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [4,7 %], viz bod 4.2) nebo warfarinem (cílový rozsah INR 2,0-3,0), střední doba expozice pacientů studijnímu léku byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrné CHADS₂ skóre činilo 2,1, 18,9 % pacientů již prodělalo cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Apixaban dosáhl v této studii statisticky významnou superioritu nad warfarinem v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické nebo ischemické) a systémové embolie (viz Tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE

	Apixaban N=9120 n (%/rok)	Warfarin N=9081 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p- hodnota
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie	212 (1,27)	265 (1,6)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Cévní mozková příhoda				
Ischemická nebo nespecifikovaná	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragická	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Systémová embolie	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem bylo střední procento doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apixaban prokázal snížení počtu cévních mozkových příhod a systémových embolií ve srovnání s warfarinem napříč různými úrovněmi centra TTR; uvnitř nejvyššího kvartilu TTR podle centra byla míra rizika pro apixaban vs. warfarin 0,73 (95% CI, 0,38, 1,40).

Hlavní sekundární cílové parametry závažného krvácení a úmrtí ze všech příčin byly testovány podle předem specifikované hierarchické strategie, aby byla ve studii pod kontrolou chyba 1. typu. Statisticky významná superiorita byla také dosažena u klíčových sekundárních cílových parametrů: jak závažného krvácení, tak úmrtí ze všech příčin (viz Tabulka 6). Se zlepšeným monitorováním INR se pozorované výhody apixabanu ve srovnání s warfarinem v souvislosti s úmrtím ze všech příčin zmenšily.

Tabulka 6: Sekundární cílové parametry u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE

	Apixaban N = 9088 n (%/rok)	Warfarin N = 9052 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p-hodnota
Výsledky krvácení				
Závažné*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0, 0001
Fatální	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniální	52 (0,33)	122 (0,80)		
Závažné + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0, 0001
Všechny	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0, 0001
Další ukazatele				
Úmrtí ze všech příčin	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 krvácení definováno podle kritérií International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

† Nezávažné, ale klinicky významné

Celkový výskyt ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům ve studii ARISTOTLE byl 1,8 % pro apixaban a 2,6 % pro warfarin.

Výsledky účinnosti u předem specifikovaných podskupin, včetně skóre CHADS₂, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, funkčního stavu ledvin, předchozí cévní mozkové příhody nebo TIA a diabetu byly konzistentní s primárními výsledky účinnosti pro celkovou populaci zkoumanou ve studii.

Incidence závažného gastrointestinálního krvácení podle ISTH (včetně krvácení horního GIT, dolního GIT a krvácení z rektu) byla 0,76 % za rok s apixabanem a 0,86 % za rok s warfarinem.

Výsledky závažného krvácení u předem specifikovaných podskupin, včetně skóre CHADS₂, věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, funkčního stavu ledvin, předchozí cévní mozkové příhody nebo TIA a diabetu byly konzistentní s primárními výsledky účinnosti pro celkovou populaci zkoumanou ve studii.

Studie AVERROES

Ve studii AVERROES bylo celkem 5598 dospělých pacientů, které zkoušející považovali za nevhodné pro VKA, randomizováno k léčbě apixabanem 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [6,4 %], viz bod 4.2) nebo ASA. ASA byla podávána jednou denně v dávce 81 mg (64 %), 162 (26,9 %), 243 (2,1 %) nebo 324 mg (6,6 %) podle uvážení zkoušejícího. Pacienti byli vystaveni studijnímu léku po střední dobu 14 měsíců. Střední věk byl 69,9 let, střední skóre CHADS₂ bylo 2,0 a 13,6 % pacientů mělo předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Častými důvody nevhodnosti pro VKA terapii ve studii AVERROES byla nemožnost/nepravděpodobnost získání INR v požadovaných intervalech (42,6 %), pacient odmítl léčbu VKA (37,4 %), skóre CHADS₂ = 1 a lékař nedoporučil VKA (21,3 %), nebylo možno se spolehnout, že pacient bude dodržovat instrukce pro léčivé přípravky obsahující VKA (15 %), a potíže/očekávané potíže při kontaktování pacienta v případě urgentní změny dávkování (11,7 %).

Studie AVERROES byla brzy ukončena na doporučení nezávislé Komise pro monitorování dat vzhledem k jasným důkazům o poklesu výskytu cévních mozkových příhod a systémových embolií s přijatelným bezpečnostním profilem.

Celkový výskyt ukončení léčby ve studii AVERROES kvůli nežádoucím účinkům byl 1,5 % pro apixaban a 1,3 % pro ASA.

Ve studii dosáhl apixaban statisticky významnou superioritu v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické, ischemické nebo nespecifikované) nebo systémové embolie (viz Tabulka 7) ve srovnání s ASA.

Tabulka 7: Klíčové výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES

	Apixaban N = 2807 n (%/rok)	ASA N = 2791 n (%/rok)	Míra rizika (95% CI)	p-hodnota
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Cévní mozková příhoda				
ischemická nebo nespecifikovaná	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 embolie	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie, MI nebo úmrtí z vaskulárních příčin*†	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)	

Úmrtí z vaskulárních příčin	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Úmrtí ze všech příčin	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Hodnoceno podle sekvenční testovací strategie, aby byla všude ve studii pod kontrolou chyba 1. typu

† Sekundární cílový parametr

V četnosti výskytu závažného krvácení nebyl mezi apixabanem a ASA žádný statisticky významný rozdíl (viz Tabulka 8).

Tabulka 8: Krvácivé příhody u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES

	Apixaban N = 2798 n (%/rok)	ASA N = 2780 n (%/rok)	Míra rizika (95 % CI)	p-hodnota
Závažné*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatální, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniální, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Závažné + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Všechna	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Závažné krvácení definováno podle kritérií International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

† Nezávažné, ale klinicky významné

Pacienti s NVAF a ACS a/nebo podstupující PCI

Otevřené, randomizované, kontrolované hodnocení AUGUSTUS s uspořádáním 2 x 2 faktoriál zahrnovalo 4614 dospělých pacientů s NVAF, kteří měli ACS (43 %) a/nebo podstoupili PCI (56 %). Všichni pacienti dostávali základní terapii inhibitory P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) předepsaným podle místní standardní péče.

Pacienti byli do 14 dnů od ACS a/nebo PCI randomizováni buď do skupiny s apixabanem 5 mg 2krát denně (2,5 mg 2krát denně, pokud byla splněna dvě nebo více kritérií pro snížení dávky; 4,2 % dostávalo nižší dávku), nebo do skupiny s VKA a buď s ASA (81 mg 1krát denně), nebo s placebem. Průměrný věk byl 69,9 let, 94 % randomizovaných pacientů mělo skóre CHA2DS2-VASc > 2 a 47 % mělo skóre HAS-BLED > 3. U pacientů randomizovaných do skupiny s VKA činil podíl doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2–3) 56 %, a to s 32 % doby pod hranicí INR 2 a 12 % nad hranicí INR 3.

Hlavním cílem hodnocení AUGUSTUS bylo vyhodnotit bezpečnost s primárním cílovým parametrem závažného krvácení nebo CRNM krvácení podle ISTH. Ve srovnání apixabanu s VKA se primární bezpečnostní cílový parametr závažného nebo CRNM krvácení v 6. měsíci vyskytl v rameni s apixabanem u 241 (10,5 %) pacientů a v rameni s VKA u 332 (14,7 %) pacientů (HR = 0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; hodnota p [oboustranný test] < 0,0001 pro non-inferioritu a p < 0,0001 pro superioritu). V případě VKA další analýzy za využití podskupin dle TTR ukázaly, že nejvyšší míra krvácení byla spojena s nejnižším kvantilem TTR. Míra krvácení byla podobná mezi apixabanem a nejvyšším kvantilem TTR.

Ve srovnání ASA s placebem se primární bezpečnostní cílový parametr závažného nebo CRNM krvácení podle ISTH v 6. měsíci vyskytl u 367 (16,1 %) pacientů v rameni s ASA a u 204 (9,0 %) pacientů v rameni s placebem (HR = 1,88, 95% CI: 1,58; 2,23; hodnota p [oboustranný test] < 0,0001).

Konkrétně u pacientů léčených apixabanem se závažné nebo CRNM krvácení v rameni s ASA vyskytlo u 157 (13,7 %) pacientů a v rameni s placebem u 84 (7,4 %) pacientů. U pacientů léčených VKA se závažné nebo CRNM krvácení vyskytlo u 208 (18,5 %) pacientů v rameni s ASA a u 122 (10,8 %) pacientů v rameni s placebem.

Jiné účinky léčby byly vyhodnoceny jako sekundární cíle studie se složenými cílovými parametry. Ve srovnání apixabanu s VKA se složený cílový parametr úmrtí nebo opakované hospitalizace vyskytl u 541 (23,5 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 632 (27,4 %) pacientů v rameni s VKA. Složený cílový parametr úmrtí nebo ischemické příhody (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu či urgentní revaskularizace) se vyskytl u 170 (7,4 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 182 (7,9 %) pacientů v rameni s VKA.

Ve srovnání ASA s placebem se složený cílový parametr úmrtí nebo opakované hospitalizace vyskytl u 604 (26,2 %) pacientů v rameni s ASA a u 569 (24,7 %) pacientů v rameni s placebem. Složený cílový parametr úmrtí nebo ischemické příhody (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu či urgentní revaskularizace) se vyskytl u 163 (7,1 %) pacientů v rameni s ASA a u 189 (8,2 %) pacientů v rameni s placebem.

Pacienti podstupující kardioverzi

Otevřené multicentrické studie EMANATE se účastnilo 1500 dospělých pacientů s NVAF, kteří byli plánováni ke kardioverzi. Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří buď nebyli dosud léčeni perorálními antikoagulanty, nebo jimi byli předléčeni méně než 48 hodin. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do skupiny s apixabanem nebo skupiny s heparinem a/nebo VKA pro prevenci kardiovaskulárních příhod. Po nejméně 5 dávkách apixabanu v dávkovacím režimu 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů (viz bod 4.2)) byla provedena elektrická a/nebo farmakologická kardioverze. Pokud byla kardioverze potřeba dříve, byla provedena po uplynutí nejméně 2 hodin od podání 10mg nasycovací jednorázové dávky (nebo 5mg nasycovací dávky u vybraných pacientů (viz bod 4.2)). Ve skupině s apixabanem dostalo nasycovací dávku 342 pacientů (331 pacientů dostalo dávku 10 mg a 11 pacientů dostalo dávku 5 mg).

Ve skupině s apixabanem (n = 753) nedošlo k žádné cévní mozkové příhodě (0 %) a ve skupině s heparinem a/nebo VKA došlo k 6 (0,80 %) cévním mozkovým příhodám (n = 747; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64). Úmrtí ze všech příčin nastalo u 2 pacientů (0,27 %) ve skupině s apixabanem a u 1 pacienta (0,13 %) ve skupině s heparinem a/nebo VKA. Nebyly hlášeny žádné příhody systémové embolizace.

K příhodám závažného krvácení a CRNM krvácení došlo u 3 (0,41 %), resp. 11 (1,50 %) pacientů ve skupině s apixabanem v porovnání s 6 (0,83 %) a 13 (1,80 %) pacienty ve skupině s heparinem a/nebo VKA.

Tato studie prokázala srovnatelnou účinnost a bezpečnost léčby apixabanem a léčby heparinem a/nebo VKA v klinickém kontextu kardioverze.

Léčba DVT, léčba PE and prevence rekurentní DVT a PE (VTEt)

Cílem klinického programu dospělých pacientů (AMPLIFY: apixaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban versus placebo) bylo demonstrovat účinnost a bezpečnost apixabanu v léčbě DVT a/nebo PE (AMPLIFY), a rozšířit léčbu na prevenci rekurentní DVT a/nebo PE po 6 až 12 měsících antikoagulační léčby DVT a/nebo PE (AMPLIFY-EXT). Obě studie představovala randomizovaná, paralelní, dvojité slepá, mezinárodní hodnocení u pacientů se symptomatickou proximální DVT nebo symptomatickou PE. Všechny klíčové cíle bezpečnosti a účinnosti byly posuzovány nezávislou komisí bez odslepení.

Studie AMPLIFY

Ve studii AMPLIFY bylo celkem 5395 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem 10 mg 2x denně perorálně po dobu 7 dnů, a poté apixabanem 5 mg 2x denně perorálně po 6 měsíců, nebo

enoxaparinem 1 mg/kg 2x denně subkutánně po dobu nejméně 5 dní (dokud nebude INR $\geq$ 2) a warfarinem (cílový rozsah INR 2,0-3,0) perorálně po 6 měsíců. Střední věk byl 56,9 let a 89,8 % randomizovaných pacientů mělo ničím nevyvolané příhody VTE.

U pacientů randomizovaných k warfarinu činil střední procentuální podíl času v terapeutickém rozmezí (INR 2,0-3,0) 60,9. Apixaban prokázal snížení rekurentní symptomatické VTE nebo úmrtí s VTE souvisejících napříč různými úrovněmi centra TTR; v rámci nejvyššího kvartilu TTR podle centra byla míra relativního rizika pro apixaban vs. enoxaparin 0,79 (95% CI, 0,39, 1,61).

Studie prokázala, že apixaban nebyl horší než enoxaparin/warfarin v kombinovaném primárním cíli posuzované rekurentní symptomatické VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) nebo smrti spojené s VTE (viz Tabulka 9).

Tabulka 9: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoxaparin/warfarin N=2635 n (%)	Relativní riziko (95% CI)
VTE nebo smrt spojená 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)	
Smrt spojená s VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE nebo smrt ze všech příčin	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE nebo smrt z KV příčin	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, smrt spojená s VTE, nebo závažné krvácení	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Není horší než enoxaparin/warfarin (p-hodnota < 0,0001)

Účinnost apixabanu v počáteční léčbě VTE byla konzistentní mezi pacienty, léčenými na PE [relativní riziko 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] i DVT [relativní riziko 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Účinnost napříč podskupinami, zahrnujícími věk, pohlaví, index tělesné hmotnosti (BMI), funkci ledvin, index závažnosti PE, umístění DVT trombu a předchozí parenterální používání heparinu byla obecně konzistentní.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem bylo závažné krvácení. Ve studii měl apixaban v primárním cílovém parametru bezpečnosti statistickou superioritu nad enoxaparinem/warfarinem [relativní riziko 0,31, 95% interval spolehlivosti (0,17; 0,55), P-hodnota < 0,0001] (viz Tabulka 10).

Tabulka 10: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY

	Apixaban N=2676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarin N=2689 n (%)	Relativní riziko (95% CI)
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)
Malé	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Všechna	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Výskyt posuzovaného závažného krvácení a CRNM krvácení v jakémkoli anatomickém místě byl ve skupině apixabanu obecně nižší ve srovnání se skupinou enoxaparinu/warfarinu. Posuzované ISTH závažné gastrointestinální krvácení se vyskytlo u 6 (0,2 %) pacientů léčených apixabanem a u 17 (0,6 %) pacientů léčených enoxaparinem/warfarinem.

Studie AMPLIFY-EXT

Ve studii AMPLIFY-EXT bylo celkem 2482 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem 2,5 mg dvakrát denně perorálně, apixabanem 5 mg dvakrát denně perorálně nebo placebem po dobu 12 měsíců po dokončení 6 až 12 měsíců počáteční antikoagulační léčby. Z nich se 836 pacientů (33,7 %) před zapojením do studie AMPLIFY-EXT zúčastnilo studie AMPLIFY. Střední věk byl 56,7 let a 91,7 % randomizovaných pacientů mělo ničím nevyvolané příhody VTE.

Ve studii byly obě dávky apixabanu statisticky superiorní vzhledem k placebu v primárním cíli symptomatické, rekurentní VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) a smrti ze všech příčin (viz Tabulka 11).

Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativní riziko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Rekurentní VTE nebo smrt ze všech příčin	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Smrt ze všech příčin	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentní VTE nebo smrt spojená s VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativní riziko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
Rekurentní VTE nebo smrt spojená s KV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Nefatální DVT†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatální PE†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Smrt spojená s VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

¥ p-hodnota < 0,0001

* U pacientů s více než jednou příhodou přispívající ke kombinovanému cílovému parametru byla hlášena pouze první příhoda (např. jestliže měl subjekt jak DVT, tak potom PE, byla hlášena pouze DVT)

† Jednotliví účastníci mohli mít více než jednu příhodu a být zastoupeni v obou klasifikacích

Účinnost apixabanu v prevenci rekurence VTE se udržovala napříč podskupinami, včetně věku, pohlaví, BMI a funkce ledvin.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem bylo závažné krvácení během období léčby. Ve studii se četnost výskytu závažného krvácení u obou dávek apixabanu statisticky nelišila od placeba. Mezi četností výskytu závažného a CRNM, nezávažného, a všech krvácení nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou apixabanem 2,5 mg dvakrát denně a skupinou léčenou placebem (viz Tabulka 12).

Tabulka 12: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativní riziko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0mg vs. placebo
		n (%)			
Závažné	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Závažné + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Nezávažné	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Všechna	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Závažné gastrointestinální krvácení definované ISTH se vyskytlo u jednoho (0,1 %) pacienta léčeného apixabanem dávkou 5 mg dvakrát denně, žádných pacientů při dávce 2,5 mg dvakrát denně a jednoho (0,1 %) pacienta léčeného placebem.

Pediatrická populace

Léčba žilní tromboembolie (VTE) a prevence rekurentní VTE u pediatrických pacientů od 28 dnů do méně než 18 let věku

Studie CV185325 byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená, multicentrická studie apixabanu pro léčbu žilní tromboembolie (VTE) u pediatrických pacientů. Tato deskriptivní studie účinnosti a bezpečnosti zahrnovala 217 pediatrických pacientů vyžadujících antikoagulační léčbu pro VTE a prevenci rekurentní VTE; 137 pacientů ve věkové skupině 1 (12 až < 18 let), 44 pacientů ve věkové skupině 2 (2 až < 12 let), 32 pacientů ve věkové skupině 3 (28 dní až < 2 roky) a 4 pacientů ve věkové skupině 4 (od narození do < 28 dnů). Index VTE byl potvrzen zobrazovacími vyšetřeními a nezávisle posouzen. Před randomizací byli pacienti léčeni standardní antikoagulační léčbou po dobu až 14 dnů (průměrná (SD) délka léčby standardní antikoagulační léčbou před zahájením léčby ve studii byla 4,8 (2,5) dnů a u 92,3 % pacientů byla léčba zahájena před ≤ 7 dny). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do skupin s léčbou apixabanem odpovídající věku (dávky upravené podle hmotnosti, ekvivalentní nasycovací dávce 10 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů, následované 5 mg dvakrát denně u dospělých) nebo do standardní péče (SOC). U pacientů ve věku 2 až < 18 let se standardní péče skládala z nízkomolekulárních heparinů (LMWH), nefracionovaných heparinů (UFH) nebo antagonistů vitamínu K (VKA). U pacientů ve věku 28 dnů až < 2 let bude standardní péče omezena na hepariny (UFH nebo LMWH). Hlavní léčebná fáze trvala 42 až 84 dní u pacientů ve věku < 2 let a 84 dní u subjektů ve věku > 2 roky. Subjekty ve věku 28 dnů až < 18 let, které byly randomizovány k užívání apixabanu, měly možnost pokračovat v léčbě apixabanem po dobu dalších 6 až 12 týdnů v prodloužené fázi.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl souhrn všech zobrazovacími metodami potvrzených a posouzených symptomatických a asymptomatických recidivujících žilních tromboembolií (VTE) a úmrtí souvisejících s VTE. U žádného pacienta v žádné z léčebných skupin nedošlo k úmrtí souvisejícímu s VTE. Celkem 4 (2,8 %) pacienti ve skupině s apixabanem a 2 (2,8 %) pacienti ve skupině s standardním režimem léčby (SOC) měli alespoň 1 posouzenou symptomatickou nebo asymptomatickou recidivující příhodu VTE.

Medián rozsahu expozice u 143 léčených pacientů v rameni s apixabanem byl 84,0 dní. Expozice překročila 84 dní u 67 (46,9 %) pacientů. Primárním cílovým parametrem bezpečnosti, který zahrnoval souhrn závažného krvácení a krvácení z chronických nodulárních menstruačních krvácení (CRNM), byl pozorován u 2 (1,4 %) pacientů užívajících apixaban oproti 1 (1,4 %) pacientovi užívajícímu standardní režim léčby (SOC) s RR 0,99 (95% CI 0,1;10,8). Ve všech případech se jednalo o krvácení z chronických nodulárních krvácení (CRNM). Mírné krvácení bylo hlášeno u 51 (35,7 %) pacientů ve skupině s apixabanem a u 21 (29,6 %) pacientů ve skupině s standardním postupem léčby (SOC) s RR 1,19 (95% interval spolehlivosti 0,8; 1,8).

Závažné krvácení bylo definováno jako krvácení, které splňuje jedno nebo více z následujících kritérií: a) (i) fatální krvácení; (ii) klinicky zjevné krvácení spojené s poklesem Hgb o alespoň 20 g/l (2 g/dl) během 24 hodin; (iii) krvácení retroperitoneální, plicní, intrakraniální nebo jinak postihující centrální nervový systém; a (iv) krvácení, které vyžaduje chirurgický zákrok na operačním sále (včetně intervenční radiologie).

Krvácení CRNM bylo definováno jako krvácení, které splňuje jedno nebo obě z následujících kritérií: (i) zjevné krvácení, při kterém je podáván krevní produkt a které není přímo přičitatelné základnímu zdravotnímu stavu subjektu, a (ii) krvácení, které vyžaduje lékařský nebo chirurgický zákrok k obnovení hemostázy, jinde než na operačním sále.

Malé krvácení bylo definováno jako jakýkoli zjevný nebo makroskopický důkaz krvácení, který nesplňuje výše uvedená kritéria pro velké krvácení nebo klinicky relevantní, nezávažné krvácení. Menstruační krvácení bylo klasifikováno jako malá krvácivá událost, nikoli jako klinicky relevantní nezávažné.

U 53 pacientek, které vstoupily do prodloužené fáze a byly léčeny apixabanem, nebyla hlášena žádná symptomatická a asymptomatická rekurentní žilní tromboembolie (VTE) ani úmrtí související s VTE. U žádné pacientky v prodloužené fázi nedošlo k posouzení velkého krvácení nebo krvácení dle metody CRNM. U osmi (8/53; 15,1 %) pacientek v prodloužené fázi došlo k malým krvácivým událostem.

Ve skupině s apixabanem došlo k 3 úmrtím a ve skupině s standardním režimem léčby k 1 úmrtí, přičemž všechna tato úmrtí byla zkoušejícím posouzena jako nesouvisející s léčbou. Žádné z těchto úmrtí nebylo způsobeno VTE nebo krvácivou událostí podle posouzení provedeného nezávislou komisí pro posuzování událostí.

Bezpečnostní databáze apixabanu u pediatrických pacientů je založena na studii CV185325 pro léčbu žilní tromboembolie (VTE) a prevenci rekurentní VTE, doplněné studií PREVAPIX-ALL a studií SAXOPHONE pro primární profylaxi VTE a studií s jednorázovou dávkou CV185118. Zahrnuje 970 pediatrických pacientů, z nichž 568 dostávalo apixaban.

Neexistuje žádná schválená pediatrická indikace pro primární profylaxi žilní tromboembolie (VTE).

Prevence VTE u pediatrických pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií nebo lymfoblastickým lymfomem (ALL, LL)

Ve studii PREVAPIX-ALL bylo randomizováno celkem 512 pacientů ve věku ≥ 1 až < 18 s nově diagnostikovanými ALL nebo LL léčených indukční chemoterapií zahrnující asparaginázu podávanou zavedeným centrálním žilním katétrem v poměru 1 : 1 k nezaslepené tromboprofylaxi apixabanem nebo ke standardní profylaxi (bez systémové antikoagulační léčby). Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozic srovnatelných s expozicemi u dospělých, jimž byla podávána dávka 2,5 mg dvakrát denně (viz tabulka 13). Apixaban byl podáván ve formě tablety 2,5 mg, tablety 0,5 mg nebo perorálního roztoku v koncentraci 0,4 mg/ml. Medián trvání expozice v rameni s apixabanem byl 25 dnů.

Tabulka 13: Dávkování apixabanu ve studii PREVAPIX-ALL

Rozmezí tělesné hmotnosti	Dávkovací schéma
6 až $< 10,5$ kg	0,5 mg dvakrát denně
10,5 až < 18 kg	1 mg dvakrát denně
18 až < 25 kg	1,5 mg dvakrát denně
25 až < 35 kg	2 mg dvakrát denně
≥ 35 kg	2,5 mg dvakrát denně

Primární cílový parametr účinnosti byl složený ukazatel pozitivně posouzené symptomatické a asymptomatické nefatální hluboké žilní trombózy, plicní embolizace, trombózy mozkového žilního sinusu a úmrtí souvisejícího s žilní tromboembolickou příhodou. Incidence primárního cílového parametru účinnosti byla 31 (12,1 %) v rameni s apixabanem oproti 45 (17,6 %) v rameni se standardní léčbou. Nebylo dosaženo významného snížení relativního rizika.

Cílové parametry bezpečnosti byly posouzeny podle kritérií ISTH. Primární cílový parametr bezpečnosti, závažné krvácení, se v obou léčebných ramenech vyskytl u 0,8 % pacientů. CRNM krvácení se vyskytlo u 11 pacientů (4,3 %) v rameni s apixabanem a u 3 pacientů (1,2 %) v rameni se standardní léčbou. Nejčastější příhoda CRNM krvácení přispívající k rozdílnému výsledku léčby byla

lehká až středně závažná epistaxe. Menší krvácivé příhody se vyskytly u 37 pacientů v rameni s apixabanem (14,5 %) a u 20 pacientů (7,8 %) v rameni se standardní léčbou.

Prevence tromboembolických příhod (TE) u pediatrických pacientů s vrozeným nebo získaným srdečním onemocněním

SAXOPHONE byla otevřená multicentrická komparativní studie s randomizací v poměru 2 : 1 u pacientů ve věku od 28 dnů do < 18 let s vrozeným nebo získaným srdečním onemocněním, u kterých byla nutná antikoagulační léčba. Pacienti dostávali buď apixaban, nebo standardní tromboprofylaxi antagonistou vitamínu K nebo nízkomolekulárním heparinem. Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozic srovnatelných s expozicemi u dospělých, jimž byla podávána dávka 5 mg dvakrát denně (viz tabulka 14). Apixaban byl podáván ve formě tablety 5 mg, tablety 0,5 mg nebo perorálního roztoku v koncentraci 0,4 mg/ml. Průměrné trvání expozice v rameni s apixabanem bylo 331 dnů.

Tabulka 14: Dávkování apixabanu ve studii SAXOPHONE

Rozmezí tělesné hmotnosti	Dávkovací schéma
6 až < 9 kg	1 mg dvakrát denně
9 až < 12 kg	1,5 mg dvakrát denně
12 až < 18 kg	2 mg dvakrát denně
18 až < 25 kg	3 mg dvakrát denně
25 až < 35 kg	4 mg dvakrát denně
≥ 35 kg	5 mg dvakrát denně

Primární cílový parametr bezpečnosti, složený ukazatel pozitivně posouzeného závažného krvácení definovaného podle kritérií ISTH a CRNM krvácení, se vyskytl u 1 (0,8 %) ze 126 pacientů v rameni s apixabanem a u 3 (4,8 %) ze 62 pacientů v rameni se standardní léčbou. Sekundární cílové parametry bezpečnosti, pozitivně posouzená závažná krvácení, pozitivně posouzená CRNM krvácení a všechny pozitivně posouzené krvácivé příhody, měly napříč oběma léčebnými rameny podobnou incidenci. Sekundární cílový parametr bezpečnosti, vysazení léčivého přípravku z důvodu nežádoucí příhody, nesnášenlivosti nebo krvácení, byl hlášen u 7 (5,6 %) pacientů v rameni s apixabanem a u 1 (1,6 %) pacienta v rameni se standardní léčbou. U žádného pacienta v kterémkoli léčebném rameni nedošlo k tromboembolické příhodě. V žádném z léčebných ramen nedošlo k úmrtí.

Tato studie vzhledem k předpokládané nízké incidenci TE a krvácivých příhod v této populaci byla navržena prospektivně k popisu účinnosti a bezpečnosti. Z důvodu zjištěné nízké incidence TE v této studii nemohlo být snížení rizika definitivně prokázáno.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií léčby venózních tromboembolických příhod s apixabanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U dospělých je absolutní biologická dostupnost apixabanu přibližně 50 % pro dávky až do 10 mg. Apixaban je rychle absorbován s maximální koncentrací ($C_{\max}$) zjištěnou za 3 až 4 hodiny po užití tablety. Užití s jídlem neovlivňuje AUC nebo $C_{\max}$ apixabanu v dávce 10 mg. Apixaban se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Apixaban vykazuje lineární farmakokinetiku se zvýšením expozice úměrně dávce pro perorální dávky až 10 mg. V dávkách ≥ 25 mg je absorpce apixabanu omezena rozpuštěním a biologická dostupnost je

snížena. Parametry expozice apixabanu vykazují nízkou až střední variabilitu, která odráží intra- a interindividuální variabilitu o ~ 20 % CV a respektive ~ 30 % CV.

Expozice po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách rozmíchaných v 30 ml vody byla srovnatelná s expozicí po perorálním podání 2 celých 5mg tablet. Po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrcených 5mg tabletách s 30 g jablečného protlaku byla C_{max} a AUC o 21 % resp. 16 % nižší v porovnání s podáním 2 celých 5mg tablet. Snížení expozice se nepovažuje za klinicky významné.

Expozice po podání rozdrcené 5mg tablety apixabanu rozmíchané v 60 ml G5W a podané nazogastrickou sondou byla podobná expozici pozorované v jiných klinických hodnoceních zahrnujících zdravé subjekty, kteří užíli jednorázovou perorální dávku 5mg tablety apixabanu.

Vzhledem k předvídatelnému farmakokinetickému profilu apixabanu úměrnému dávce lze výsledky týkající se biologické dostupnosti z provedených studií aplikovat i na nižší dávky apixabanu.

Pediatrická populace

Apixaban se rychle vstřebává a maximální koncentrace (C_{max}) dosahuje přibližně 2 hodiny po podání jednorázové dávky.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je u dospělých jedinců přibližně 87 %. Distribuční objem (V_{ss}) je přibližně 21 litrů.

Nejsou k dispozici žádné údaje o vazbě apixabanu na plazmatické bílkoviny specifické pro pediatrickou populaci.

Biotransformace a eliminace

Apixaban má mnoho způsobů eliminace. Z dávky apixabanu podané u člověka se přibližně 25 % mění na metabolity, z nichž většina se vylučuje stolicí. Renální exkrece apixabanu přispívá přibližně 27 % z celkové clearance. V klinických a neklinických studiích byla zaznamenána další exkrece prostřednictvím žluči, resp. přímá střešní exkrece.

U dospělých má apixabancelkovou clearance 3,3 l/h a poločas přibližně 12 hodin.

V pediatrii má apixaban celkovou zdánlivou clearance přibližně 3,0 l/h.

Hlavními místy biotransformace je o-demetylace a hydroxylace na 3-oxopiperidinylové části. Apixaban je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4/5 s menším přispěním CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. Nezměněný apixaban je hlavní složkou v lidské plazmě související s lékem a nemá žádné aktivní cirkulující metabolity. Apixaban je substrátem transportních proteinů, P-gp a proteinu breast cancer resistance protein (BCRP).

Starší pacienti

Starší pacienti (nad 65 let) měli vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti s průměrnou hodnotou AUC vyšší o přibližně 32 % a žádným rozdílem v C_{max} .

Porucha funkce ledvin

Porucha renální funkce neměla žádný vliv na maximální koncentraci apixabanu. Bylo zaznamenáno zvýšení expozice apixabanu odpovídající poklesu renální funkce, což bylo hodnoceno prostřednictvím clearance kreatininu. U jedinců s mírnou (clearance kreatininu 51 – 80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30 – 50 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15 – 29 ml/min) poruchou funkce ledvin vzrostly plazmatické koncentrace apixabanu (AUC) o 16, 29, respektive 44 % ve srovnání s jedinci s normální clearance kreatininu. Porucha funkce ledvin neměla žádný patrný vliv na vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-Factor Xa aktivitou.

Pokud byla u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) podána jednorázová dávka 5 mg apixabanu okamžitě po hemodialýze, zvýšila se AUC apixabanu o 36 % ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Hemodialýza zahájená 2 hodiny po podání jednorázové dávky 5 mg apixabanu snížila AUC apixabanu u těchto pacientů s ESRD o 14 %, což odpovídá dialyzační clearance apixabanu 18 ml/min. Proto je nepravděpodobné, že by dialýza byla účinným prostředkem, jak zvládnout předávkování apixabanem.

U pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky je těžká porucha funkce ledvin definována jako odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 30 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu (BSA). Ve studii CV185325 jsou u pacientů mladších 2 let prahové hodnoty definující těžkou poruchu funkce ledvin podle pohlaví a postnatálního věku shrnuty v tabulce 15 níže; každá odpovídá eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA u pacientů ve věku ≥ 2 roky.

Tabulka 15: Prahové hodnoty pro stanovení eGFR pro studii CV185325

Postnatální věk (pohlaví)	Referenční rozmezí GFR (ml/min/1,73 m ²)	Prahová hodnota pro způsobilost pro eGFR *
1 týden (muži a ženy)	41 ± 15	≥ 8
2–8 týdnů (muži a ženy)	66 ± 25	≥ 12
> 8 týdnů do < 2 let (muži a ženy)	96 ± 22	≥ 22
2–12 let (muži a ženy)	133 ± 27	≥ 30
13–17 let (muži)	140 ± 30	≥ 30
13–17 let (ženy)	126 ± 22	≥ 30

*Prahová hodnota pro účast ve studii CV185325, kde byla odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) vypočítána podle aktualizované Schwartzovy rovnice pro pacienta (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Tato prahová hodnota dle protokolu odpovídala eGFR, pod kterou byl potenciální pacient považován za pacienta s „nedostatečnou funkcí ledvin“, což vylučovalo účast ve studii CV185325. Každá prahová hodnota byla definována jako eGFR < 30 % o 1 směrodatnou odchylku (SD) pod referenčním rozmezím GFR pro věk a pohlaví. Práhové hodnoty pro pacienty mladší 2 let odpovídají eGFR < 30 ml/min/1,73 m², což je konvenční definice těžkého selhání ledvin u pacientů starších 2 let.

Pediatrickí pacienti s glomerulární filtrací ≤ 55 ml/min/1,73 m² se studie CV185325 neúčastnili, ačkoli pacienti s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m² BSA) byli do studie zařazeni. Na základě údajů o dospělých a omezených údajů u všech pediatrických pacientů léčených apixabanem není u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Apixaban se nedoporučuje u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

V klinickém hodnocení porovnávajícím 8 subjektů s mírnou poruchou funkce jater, Child-Pugh A skóre 5 (n = 6) a skóre 6 (n = 2), a 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater, Child-Pugh B skóre 7 (n = 6) a skóre 8 (n = 2) se 16 zdravými kontrolními subjekty bylo zjištěno, že farmakokinetika jedné dávky a farmakodynamika apixabanu 5 mg nebyly u subjektů s jaterní nedostatečností změněny. Změny aktivity proti faktoru Xa a INR byly mezi subjekty s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými subjekty srovnatelné.

Apixaban nebyl studován u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Pohlaví

Expozice apixabanu byla u žen o přibližně 18 % vyšší než u mužů.

Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech mezi pohlavími nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Etnický původ a rasa

Výsledky ze studií fáze I neprokázaly znatelný rozdíl farmakokinetiky apixabanu u bělochů, asiátů, černochů/afroameričanů. Zjištění populační farmakokinetické analýzy u pacientů, kteří užívali apixaban, obecně odpovídaly výsledkům fáze I.

Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech související s etnickým původem a rasou nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Tělesná hmotnost

Ve srovnání s expozicí apixabanu u subjektů s tělesnou hmotností 65 až 85 kg byla tělesná hmotnost > 120 kg spojena s nižší expozicí o přibližně 30 % a tělesná hmotnost < 50 kg byla spojena s vyšší expozicí o přibližně 30 %.

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu s fixní dávkou podle hmotnosti.

Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

Farmakokinetický /farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika PD konečnými body (anti-Factor Xa aktivita (AXA), INR, PT, aPTT) byl hodnocen po podání širokého rozmezí dávek dospělým pacientům (0,5 – 50 mg). Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a působením proti faktoru Xa byl popsán pomocí lineárního modelu. Vztah FK/FD pozorovaný u pacientů, kteří užívali apixaban, odpovídal vztahu zjištěnému u zdravých pacientů.

Podobně výsledky pediatrického farmakokinetického/farmakodynamického hodnocení apixabanu naznačují lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA. To je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční, vývojové a juvenilní toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Hlavními sledovanými účinky ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly ty, které souvisely s farmakodynamickým účinkem apixabanu na parametry krevní srážlivosti. Ve studiích toxicity byla zjištěna malá až žádná tendence ke krvácení. Jelikož to však může být způsobeno nižší citlivostí neklinických druhů ve srovnání s lidmi, při vyvozování důsledků pro člověka má být tento výsledek interpretován s opatrností.

V mléce potkanů byl zjištěn vysoký poměr mléko/mateřská plazma (C_{max} přibližně 8, AUC přibližně 30), pravděpodobně v důsledku aktivního transportu do mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

laktosa
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa
monohydrát laktosy
oxid titaničitý (E171)
triacetin
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVdC hliníkové blistry jsou dostupné po 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 a 200 potahovaných tabletách.

PVC/PVdC hliníkové blistry jsou dostupné v perforovaných jednodávkových blistrech po 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 a 168 x 1 potahovaných tabletách.

HDPE lahvička s polypropylenovým bezpečnostním/závitovým uzávěrem obsahující 60, 100, 168, 180, 200 a 1000 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/20/1458/021
EU/1/20/1458/023
EU/1/20/1458/024
EU/1/20/1458/026

EU/1/20/1458/028
EU/1/20/1458/030
EU/1/20/1458/032
EU/1/20/1458/034
EU/1/20/1458/044
EU/1/20/1458/046

EU/1/20/1458/022
EU/1/20/1458/025
EU/1/20/1458/027
EU/1/20/1458/029
EU/1/20/1458/031
EU/1/20/1458/033
EU/1/20/1458/045

EU/1/20/1458/035
EU/1/20/1458/036
EU/1/20/1458/037
EU/1/20/1458/038
EU/1/20/1458/039
EU/1/20/1458/040

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. července 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží:

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Španělsko

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice,
Polsko

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Řecko

V příbalové informaci léčivého přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění příslušné šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všem lékařům, u kterých se očekává, že mohou předepisovat apixaban, byly poskytnuty následující edukační materiály:

- Souhrn údajů o přípravku
- Pokyny k předepisování
- Informační karta pacienta

Všichni pacienti a/nebo pečovatelé pediatrických pacientů, kteří užívají přípravek Apixaban Accord, obdrží Kartu pacienta s upozorněním pro pacienta (je součástí každého balení léku).

Klíčové prvky pro Pokyny k předepisování:

- Podrobnosti o populaci v potenciálně zvýšeném riziku krvácení
- Doporučené dávky a pokyny k dávkování u různých indikací
- Doporučení k úpravě dávky u rizikových populací, včetně pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater
- Pokyny týkající se změny terapie z nebo na přípravek Apixaban Accord
- Pokyny týkající se chirurgického zákroku a invazivní procedury a dočasného přerušení podávání
- Léčba případů předávkování a krvácení
- Použití koagulačních testů a jejich interpretace.
- Nutnost poskytnutí Informační karty pacienta všem pacientům a/nebo pečovatelům pediatrických pacientů a jejich poučení o:
 - Známkách nebo příznacích krvácení a kdy se obrátit na lékaře
 - Důležitosti dodržovat léčbu
 - Nutnosti nosit stále s sebou Informační kartu pacienta
 - Potřebě informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají Apixaban Accord, pokud mají podstoupit chirurgický zákrok nebo invazivní proceduru

Klíčové prvky pro Informační kartu pacienta:

- Znamky nebo příznaky krvácení a kdy se obrátit na lékaře
- Důležitost dodržovat léčbu
- Nutnost nosit stále s sebou Informační kartu pacienta
- Potřeba informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají Apixaban Accord, pokud mají podstoupit chirurgický zákrok nebo invazivní proceduru

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ 2,5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 2,5 mg potahované tablety
apixaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg apixabanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahovaná tableta

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
112 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1458/001
EU/1/20/1458/003
EU/1/20/1458/004
EU/1/20/1458/006
EU/1/20/1458/008
EU/1/20/1458/010
EU/1/20/1458/012
EU/1/20/1458/014
EU/1/20/1458/041
EU/1/20/1458/043

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Apixaban Accord 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ 2,5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 2,5 mg tablety
apixaban

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ 5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 5 mg potahované tablety
apixaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg apixabanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahovaná tableta

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
112 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1458/021
EU/1/20/1458/023
EU/1/20/1458/024
EU/1/20/1458/026
EU/1/20/1458/028
EU/1/20/1458/030
EU/1/20/1458/032
EU/1/20/1458/034
EU/1/20/1458/044
EU/1/20/1458/046

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Apixaban Accord 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO JEDNOTLIVÁ BALENÍ 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 5 mg tablety
apixaban

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY 2,5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 2,5 mg potahované tablety
apixaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg apixabanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

10 x 1 potahovaných tablet
20 x 1 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaných tablet
60 x 1 potahovaných tablet
100 x 1 potahovaných tablet
168 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1458/002
EU/1/20/1458/005
EU/1/20/1458/007
EU/1/20/1458/009
EU/1/20/1458/011
EU/1/20/1458/013
EU/1/20/1458/042

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Apixaban Accord 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY 2,5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 2,5 mg tablety
apixaban

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 5 mg potahované tablety
apixaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg apixabanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

10 x 1 potahovaných tablet
20 x 1 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaných tablet
60 x 1 potahovaných tablet
100 x 1 potahovaných tablet
168 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1458/022
EU/1/20/1458/025
EU/1/20/1458/027
EU/1/20/1458/029
EU/1/20/1458/031
EU/1/20/1458/033
EU/1/20/1458/045

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Apixaban Accord 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 5 mg tablety
apixaban

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO BALENÍ LAHVIČEK 2,5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 2,5 mg potahované tablety
apixaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg apixabanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet
1000 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1458/015
EU/1/20/1458/016
EU/1/20/1458/017
EU/1/20/1458/018
EU/1/20/1458/019
EU/1/20/1458/020

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Apixaban Accord 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PRO BALENÍ LAHVIČEK 2,5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 2,5 mg tablety
apixaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg apixabanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet
1000 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1458/015
EU/1/20/1458/016
EU/1/20/1458/017
EU/1/20/1458/018
EU/1/20/1458/019
EU/1/20/1458/020

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO BALENÍ LAHVIČEK 5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 5 mg potahované tablety
apixaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg apixabanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet
1000 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1458/035
EU/1/20/1458/036
EU/1/20/1458/037
EU/1/20/1458/038
EU/1/20/1458/039
EU/1/20/1458/040

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Apixaban Accord 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PRO BALENÍ LAHVIČEK 5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 5 mg tablety
apixaban

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg apixabanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet
1000 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1458/035
EU/1/20/1458/036
EU/1/20/1458/037
EU/1/20/1458/038
EU/1/20/1458/039
EU/1/20/1458/040

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

INFORMAČNÍ KARTA PACIENTA

Apixaban Accord (apixaban)

Informační karta pacienta

Mějte tuto kartu stále u sebe.

Ukažte tuto kartu svému lékárníkovi, zubnímu lékaři a každému zdravotnickému pracovníkovi, který Vás má v péči.

Podstupuji antikoagulační léčbu přípravkem Apixaban Accord (apixaban) k zabránění tvorby krevních sraženin.

Vyplňte prosím tuto část, nebo o to požádejte svého lékaře.

Jméno:

Datum narození:

Indikace:

Dávka: mg dvakrát denně

Jméno lékaře:

Telefon lékaře:

Informace pro pacienty

- Užívejte Apixaban Accord pravidelně podle pokynů. Jestliže vynecháte ranní dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete, lze ji užít společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít pouze tentýž večer. Neužívejte dvě dávky následující ráno, místo toho pokračujte podle svého rozpisu dle doporučení -dvakrát denně následující den.
- Nevysazujte Apixaban Accord, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem, protože riskujete cévní mozkovou příhodu nebo jiné komplikace.
- Apixaban Accord pomáhá ředit krev. Může ale zvýšit riziko krvácení.
- Příznaky a známky krvácení zahrnují modřiny nebo krvácení pod kůží, asfaltově zbarvenou stolici, krev v moči, krvácení z nosu, závrať, únavu, bledost nebo slabost, náhlou silnou bolest hlavy, vykašlávání nebo zvracení krve.
- Jestliže krvácení samo nepřestane, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**
- Jestliže potřebujete chirurgický výkon nebo jakoukoli invazivní proceduru, informujte lékaře, že užíváte přípravek Apixaban Accord.

{MMYYYY}

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Apixaban Accord (apixaban) je perorální antikoagulans působící přímou selektivní inhibicí faktoru Xa.
- Apixaban Accord může zvýšit riziko krvácení. V případě závažných příhod krvácení musí být okamžitě vysazen.
- Léčba přípravkem Apixaban Accord nevyžaduje rutinní monitorování expozice. Ve výjimečných situacích může být užitečný kalibrovaný kvantitativní anti-Faktor Xa test, např. při předávkování nebo naléhavé operaci (testy srážlivosti protrombinový čas (PT),

mezinárodní normalizovaný poměr (INR) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) se nedoporučují) – viz SPC.

- Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa.

INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA

Apixaban Accord (apixaban) [pediatrická populace]

Apixaban Accord (apixaban)

Karta pacienta s upozorněním

Tato karta musí být vždy u dítěte nebo pečovatele

Před léčbou ukažte tuto kartu lékárníkovi, zubnímu lékaři a všem dalším zdravotnickým pracovníkům.

Užívám antikoagulační léčbu přípravkem Apixaban Accord (apixaban) k prevenci krevních sraženin

Vyplňte prosím tuto část nebo požádejte svého lékaře

Jméno:

Datum narození:

Indikace:

Hmotnost:

Dávka: mg dvakrát denně

Jméno lékaře:

Telefon na lékaře:

Informace pro pacienty / pečovatele

- Užívejte/podávejte přípravek Apixaban Accord pravidelně podle pokynů. Pokud vynecháte ranní dávku, užijte/podávejte ji, jakmile si vzpomenete, může užita/podána společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít/podat pouze tentýž večer. Neužívejte/nepodávejte dvě dávky následující ráno, místo toho pokračujte v dávkovacím schématu dvakrát denně podle doporučení následující den.
- Nepřerušujte užívání/podávání přípravku Apixaban Accord bez porady s lékařem, protože u pacienta existuje riziko vzniku krevní sraženiny nebo jiných komplikací.
- Apixaban Accord pomáhá ředit krev. To však může zvýšit riziko krvácení.
- Mezi příznaky krvácení patří modřiny nebo krvácení pod kůží, dehtově zbarvená stolice, krev v moči, krvácení z nosu, závratě, únava, bledost nebo slabost, náhlá silná bolest hlavy, vykašlávání krve nebo zvracení krve.
- Pokud krvácení samo neustane, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.
- Pokud pacient potřebuje chirurgický zákrok nebo jakýkoli invazivní zákrok, informujte poskytovatele zdravotní péče, že dítě užívá přípravek Apixaban Accord.

{MM YYYY}

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Apixaban Accord (apixaban) je perorální antikoagulant, který působí přímou selektivní inhibicí faktoru Xa.
- Apixaban Accord může zvýšit riziko krvácení. V případě závažného krvácení je třeba jeho podávání okamžitě ukončit.
- Léčba přípravkem Apixaban Accord nevyžaduje rutinní sledování expozice. Kalibrovaný kvantitativní test anti-faktoru Xa může být užitečný ve výjimečných situacích, např. při předávkování a urgentním chirurgickém zákroku (testy srážlivosti protrombinového času (PT), mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) se nedoporučují) – viz SPC.
- Pro dospělé je k dispozici látka, která zvrátí anti-faktorovou aktivitu apixabanu, avšak její bezpečnost a účinnost nebyly u pediatrických pacientů stanoveny (viz souhrn údajů o přípravku andexanet alfa).

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Apixaban Accord 2,5 mg potahované tablety apixaban

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Apixaban Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Apixaban Accord užívat
3. Jak se přípravek Apixaban Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Apixaban Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Apixaban Accord a k čemu se používá

Přípravek Apixaban Accord obsahuje léčivou látku apixaban a patří do skupiny léků, které se nazývají antikoagulanty. Tento lék pomáhá zabránovat tvorbě krevních sraženin tím, že blokuje faktor Xa, který je důležitou složkou krevní srážlivosti.

Přípravek Apixaban Accord se u dospělých používá:

- k zabránění tvorby krevních sraženin (hluboké žilní trombózy) po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu. Po operaci kyčelního nebo kolenního kloubu můžete být vystaven(a) vyššímu riziku tvorby krevních sraženin v cévách nohou. To může způsobit otok nohou s bolestí nebo bez ní. Pokud krevní sraženina začne putovat krevním řečištěm z dolních končetin do plic, může tam zablokovat krevní průtok, což má za následek dušnost s bolestí na hrudi nebo bez ní. Tento stav (plicní embolie) může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.
- k zabránění tvorby krevních sraženin v srdci u pacientů/pacientek s nepravidelným srdečním rytmem (fibrilací síní) a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem. Krevní sraženina se může uvolnit, cestovat do mozku a způsobit cévní mozkovou příhodu nebo se dostat do jiných orgánů a tam zablokovat normální průtok krve (známé též jako systémová embolie). Cévní mozková příhoda může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.
- k léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a v cévách v plicích (plicní embolie), a k zabránění opakovanému tvoření krevních sraženin v cévách dolních končetin a/nebo plic.

Apixaban Accord se používá u dětí ve věku od 28 dnů do 18 let k léčbě krevních sraženin a k prevenci jejich opětovného vzniku v žilách nebo v cévách plic.

Doporučená dávka odpovídající tělesné hmotnosti je uvedena v bodě 3.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Apixaban Accord užívat

Neužívejte přípravek Apixaban Accord

- jestliže **jste alergický(á)** na apixaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže **příliš krvácíte**,
- jestliže máte **onemocnění některého orgánu**, které zvyšuje riziko závažného krvácení (jako **aktivní nebo nedávný vřed** žaludku nebo střeva, **nedávné mozkové krvácení**),
- jestliže máte **onemocnění jater**, které vede ke zvýšenému riziku krvácení (jaterní koagulopatie),
- jestliže **užíváte léky k zabránění srážení krve** (např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran nebo heparin), kromě případů, kdy měníte antikoagulační léčbu, jestliže máte do žíly nebo tepny zavedenou hadičku, kterou dostáváte heparin, aby zůstala otevřená, nebo pokud máte do cévy zavedenou hadičku (katetrizační ablace) k léčbě nepravidelného srdečního tepu (arytmie).

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru před zahájením užívání tohoto léku, pokud se u Vás vyskytuje některý z následujících stavů:

- **Zvýšené riziko krvácení jako:**
 - **krvácivá porucha**, včetně stavů vedoucích ke snížené aktivitě krevních destiček
 - **velmi vysoký krevní tlak**, nekontrolovaný farmakologickou léčbou
 - je Vám více než 75 let
 - vážíte 60 kg nebo méně
- **Závažné onemocnění ledvin nebo jste-li dialyzován(a)**
- **Jaterní potíže v současné době nebo v anamnéze (v minulosti)**
Tento přípravek se užívá s opatrností u pacientů s příznaky změněné jaterní funkce.
- **Měl(a) jste zavedenou hadičku (katetr) nebo injekci aplikovanou do páteřního kanálu** (v rámci anestézie nebo ke zmírnění bolesti), Váš lékař Vám sdělí, abyste užil(a) tento přípravek 5 hodin nebo více po odstranění katetru
- Máte **umělou srdeční chlopuň**
- Váš lékař zjistí, že Váš krevní tlak je nestabilní, nebo je plánována další léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z plic.

Zvláštní opatření při použití přípravku Apixaban Accord je zapotřebí

- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

Jestliže potřebujete podstoupit operaci nebo výkon, který by mohl způsobit krvácení, může Vás Váš lékař požádat, abyste dočasně na krátkou dobu přestal(a) užívat tento lék. Jestliže si nejste jistý(á), zda může výkon způsobit krvácení, zeptejte se svého lékaře.

Děti a dospívající

Tento přípravek se nedoporučuje u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek Apixaban Accord

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou zvyšovat a některé snižovat účinek přípravku Apixaban Accord. Váš lékař rozhodne, zda máte být přípravkem Apixaban Accord léčen(a) zároveň s užíváním těchto léků a do jaké míry bude potřeba Váš stav sledovat.

Následující léky mohou zvyšovat účinek přípravku Apixaban Accord a zvyšovat riziko nežádoucího krvácení:

- některé **léky k léčbě plísněvé infekce** (např. ketokonazol apod.);
- některé **protivirové léky k léčbě HIV/AIDS** (např. ritonavir);
- jiné **léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin** (např. enoxaparin apod.);
- **protizánětlivé léky** nebo **léky proti bolesti** (např. kyselina acetylsalicylová nebo naproxen).; Zejména pokud jste starší než 75 let a užíváte kyselinu acetylsalicylovou, může u Vás být zvýšená pravděpodobnost krvácení;
- **léky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo problémů se srdcem** (např. diltiazem);
- **antidepresiva** nazývaná **selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu** nebo **inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu**.

Následující léky mohou snižovat schopnost přípravku Apixaban Accord bránit tvorbě krevních sraženin:

- **léky k léčbě epilepsie nebo křečí** (např. fenytoin apod.)
- **třezalka tečkovaná** (rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese)
- **léky užívané k léčbě tuberkulózy** nebo **jiných infekcí** (např. rifampicin)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Účinek přípravku Apixaban Accord na těhotenství a na nenarozené dítě není znám. V těhotenství nemáte tento přípravek užívat. **Okamžitě informujte svého lékaře**, pokud otěhotníte v průběhu léčby tímto přípravkem.

Není známo, zda přípravek Apixaban Accord prochází do mateřského mléka. Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před zahájením léčby přípravkem Apixaban Accord. Poradí Vám buď ukončení kojení nebo ukončení/nezahájení léčby tímto přípravkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Apixaban Accord nemá žádné nebo má pouze zanedbatelné účinky na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Apixaban Accord obsahuje laktosu (druh cukru) a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Apixaban Accord užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Dávkování

Spolkněte tabletu a zapijte vodou. Přípravek Apixaban Accord lze užívat s jídlem nebo bez něj. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu, aby měly co nejlepší léčebný účinek.

Pokud Vám činí potíže polknout tabletu vcelku, promluvte si se svým lékařem o jiných způsobech užívání přípravku Apixaban Accord. Tabletou lze těsně před užitím rozdrtit a smíchat s vodou nebo 5% roztokem glukózy ve vodě nebo s jablečným džusem či jablečným protlakem.

Pokyny pro rozdrcení:

- Rozdrtíte tablety paličkou v hmoždíři nebo vypouklou stranou lžičky na talíři.
- Přesypejte pečlivě všechny prášek do vhodné nádoby a poté ho promíchejte s malým množstvím, např. 30 ml (2 polévkové lžíce), vody nebo jiné tekutiny uvedené výše, aby vznikla směs.
- Směs spolkněte.
- Vypláchněte hmoždíř a paličku (nebo lžičku a talíř), které jste použil(a) k rozdrcení tablet, a nádobu s malým množstvím vody nebo jiné zmiňované tekutiny (např. 30 ml) a výplach vypijte.

Je-li to nutné, může Vám Váš lékař podat rozdrcenou tabletu přípravku Apixaban Accord smíchanou s 60 ml vody nebo 5% roztoku glukózy ve vodě nazogastrickou sondou (vyživovací sonda zavedená nosem do žaludku).

Užívejte přípravek Apixaban Accord podle doporučení k těmto účelům:

Zabránění tvorby krevních sraženin po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Apixaban Accord 2,5 mg 2x denně, například jedna ráno a jedna večer.

První tabletu byste měl(a) užít 12 až 24 hodin po operaci.

Jestliže jste podstoupil(a) velkou operaci **kyčelního kloubu**, budete pravděpodobně užívat tablety po dobu 32 až 38 dnů.

Jestliže jste podstoupil(a) velkou operaci **kolenního kloubu**, budete pravděpodobně užívat tablety po dobu 10 až 14 dnů.

Zabránění tvorby krevních sraženin v srdci u pacientů s nepravidelným srdečním rytmem a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Apixaban Accord **5 mg** 2x denně.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Apixaban Accord **2,5 mg** 2x denně, jestliže:

- máte **výrazně sniženou funkci ledvin**
- **platí pro Vás jeden nebo více z následujících tvrzení:**
 - výsledky Vašich krevních testů naznačují špatnou funkci ledvin (hodnota kreatininu v séru je 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l) nebo vyšší);
 - jste ve věku 80 let nebo starší;
 - Vaše tělesná hmotnost je 60 kg nebo nižší.

Doporučená dávka je jedna tableta 2x denně, například jedna ráno a jedna večer. Váš lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

K léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin a v cévách plic:

Doporučená dávka je **dvě tablety** přípravku Apixaban Accord **5 mg** 2x denně po dobu prvních 7 dní, například dvě ráno a dvě večer.

Po sedmi dnech je doporučená dávka **jedna tableta** přípravku Apixaban Accord **5 mg** 2x denně, například jedna ráno a jedna večer.

K zabránění opakovanému tvoření krevních sraženin po dokončení 6 měsíců léčby:

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Apixaban Accord **2,5 mg** 2x denně, například jedna ráno a jedna večer.

Váš lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

Použití u dětí a dospívajících

K léčbě krevních sraženin a k prevenci jejich opětovného vzniku v žilách nebo v cévách plic.

Vždy užívejte nebo podávejte tento lék přesně podle pokynů lékaře nebo lékárníka dítěte. Pokud si nejste jisti, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dítěte.

Pro dosažení co nejlepšího léčebného účinku se snažte užívat nebo podávat dávku každý den ve stejnou dobu.

Dávka přípravku Apixaban Accord závisí na tělesné hmotnosti a vypočítá ji lékař.

Doporučená dávka pro děti a dospívající s hmotností alespoň 35 kg je čtyři tablety přípravku Apixaban Accord 2,5 mg dvakrát denně po dobu prvních 7 dnů, například čtyři ráno a čtyři večer. Po 7 dnech je doporučená dávka dvě tablety přípravku Apixaban Accord 2,5 mg dvakrát denně, například dvě ráno a dvě večer.

Pro rodiče nebo pečovatele: sledujte prosím dítě, abyste se ujistili, že užije celou dávku.

Je důležité dodržovat plánované návštěvy lékaře, protože dávka může být nutná v závislosti na změně hmotnosti.

Váš lékař může změnit Vaši antikoagulační léčbu následujícími způsoby:

- *Přechod z přípravku Apixaban Accord na antikoagulační léky (léky proti srážlivosti).*
Přestaňte užívat přípravek Apixaban Accord. Zahajte léčbu antikoagulačními léky (např. heparinem) v době, kdy byste užil(a) další tabletu.
- *Přechod z antikoagulačních léků na přípravek Apixaban Accord.*
Přestaňte užívat antikoagulační léky. Zahajte léčbu přípravkem Apixaban Accord v době, kdy byste užil(a) další dávku antikoagulačního léku, pak pokračujte normálním způsobem.
- *Přechod z léčby antikoagulačním přípravkem obsahujícím antagonistu vitamínu K (např. warfarin) na přípravek Apixaban Accord.*
Přestaňte užívat lék obsahující antagonistu vitamínu K. Váš lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte začít užívat přípravek Apixaban Accord.
- *Přechod z léčby přípravkem Apixaban Accord na antikoagulační léčbu obsahující antagonistu vitamínu K (např. warfarin).*
Jestliže Vám lékař řekne, že máte začít užívat lék obsahující antagonistu vitamínu K, užívejte dál přípravek Apixaban Accord nejméně dva dny po své první dávce léku obsahujícího antagonistu vitamínu K. Váš lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte přestat užívat přípravek Apixaban Accord.

Pacienti podstupující kardioverzi

Pokud bude třeba navrátit Váš nepravidelný srdeční tep do normálního stavu zákrokem zvaným kardioverze, užíjte tento přípravek v časových intervalech, které určí Váš lékař. Předědte tím vzniku krevních sraženin v cévách mozku i jinde ve Vašem těle.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Apixaban Accord, než jste měl(a)

Sdělte neprodleně svému lékaři, že jste užil(a) větší než předepsanou dávku tohoto přípravku. Vezměte s sebou balení léku, i když je prázdné.

Pokud užijete větší množství přípravku Apixaban Accord, než je doporučeno, vystavujete se vyššímu riziku krvácení. Pokud se krvácení vyskytne, může být nutný chirurgický zákrok, transfúze krve nebo jiná léčba, která může odblokovat aktivitu faktoru Xa.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Apixaban Accord

Pokud vynecháte ranní dávku, užíjte ji, jakmile si vzpomenete, a můžete ji užít společně s večerní dávkou.

Vynechanou večerní dávku lze užít pouze během stejného večera. Neužívejte dvě dávky následující ráno, místo toho pokračujte v dávkovacím schématu dvakrát denně podle doporučení následující den.

Jestliže si nejste jistý(á), co udělat, nebo jste zapomněl(a) užít více než jednu dávku, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud přestanete užívat přípravek Apixaban Accord

Nepřestávejte užívat tento přípravek dříve, než se poradíte se svým lékařem, protože riziko rozvoje krevní sraženiny může být vyšší, pokud ukončíte léčbu příliš brzy.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Přípravek Apixaban Accord se může podávat na tři různé zdravotní stavy. Znamé nežádoucí účinky a frekvence, s jakou se vyskytují u každého z těchto zdravotních stavů, se mohou lišit a jsou uvedeny zvlášť níže. Pro tyto stavy je nejčastějším obecným nežádoucím účinkem tohoto přípravku krvácení, které může v některých případech ohrožovat na životě a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.

Jestliže užíváte přípravek Apixaban Accord k zabránění tvorby krevních sraženin po operaci s náhradou kyčelního nebo kolenního kloubu, jsou známé následující nežádoucí účinky:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Anémie, která může způsobit únavu a bledost.
- Krvácení zahrnující:
 - tvorba modřin a otoků
- Pocit na zvracení (nevolnost)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Snížení počtu krevních destiček ve Vaší krvi (které může ovlivnit krevní srážlivost)
- Krvácení:

- které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve nebo tekutiny z chirurgické rány/řezu (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce
- do žaludku, střeva nebo jasná/červená krev ve stolici
- krev v moči
- z nosu
- z pochvy
- Nízký krevní tlak, který může způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost
- Krevní testy mohou prokázat:
 - abnormální funkci jater
 - zvýšení některých jaterních enzymů
 - zvýšení bilirubinu, produktu rozpadu červených krvinek, které může způsobit zežloutnutí kůže a očí
- Svědění

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů)

- Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otok v obličeji, rtů, úst, jazyka a/nebo krku, ztížené dýchání. **Kontaktujte svého lékaře ihned**, pokud se u Vás vyskytnou některé z uvedených příznaků.
- Krvácení:
 - do svalů
 - do očí
 - z dásní a krev ve vykašlaném hlenu
 - z konečníku
- Ztráta vlasů

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- Krvácení:
 - do mozku nebo páteřního kanálu
 - do plic nebo krku
 - z úst
 - do břicha nebo do prostoru za dutinou břišní
 - z hemoroidu
 - testy prokazující krev ve stolici nebo moči
- Kožní vyrážka, která může tvořit puchýře a vypadá jako terčiky (tmavé tečky uprostřed obklopené světlejší oblastí s tmavým vnějším okrajem) (*erythema multiforme*).
- Zánět krevních cév (vaskulitida), který může mít za následek kožní vyrážku nebo špičaté, ploché, červené, kulaté skvrny pod povrchem kůže nebo modřiny.
- Krvácení do ledvin, někdy s přítomností krve v moči, vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii).

Jestliže užívají přípravek Apixaban Accord proti tvorbě krevních sraženin v srdci pacienti/pacientky s nepravidelným srdečním rytmem a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem, jsou známé následující nežádoucí účinky.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Krvácení zahrnující:
 - krvácení do očí
 - krvácení do žaludku nebo střeva
 - krvácení z konečníku
 - krev v moči
 - krvácení z nosu
 - krvácení z dásní
 - modřiny a otoky
- Anémie, která může způsobit únavu a bledost
- Nízký krevní tlak, který může způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost
- Pocit na zvracení (nevolnost)
- Krevní testy mohou prokázat:
 - zvýšenou hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Krvácení:
 - do mozku nebo páteřního kanálu
 - z úst nebo krev ve vykašlaném hlenu
 - do břicha nebo z pochvy
 - jasná/červená krev ve stolici
 - krvácení, které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve nebo tekutin z chirurgické rány/řezu (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce
 - z hemoroidu
 - testy prokazující krev ve stolici nebo moči
- Snížení počtu krevních destiček ve Vaší krvi (které může ovlivnit krevní srážlivost)
- Krevní testy mohou prokázat
 - abnormální funkci jater
 - zvýšení některých jaterních enzymů
 - zvýšení bilirubinu, produktu rozpadu červených krvinek, které může způsobit zežloutnutí kůže a očí
- Kožní vyrážka
- Svědění
- Ztráta vlasů
- Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otékání obličeje, rtů, úst, jazyka a/nebo krku a ztížené dýchání

Kontaktujte svého lékaře ihned, pokud se u Vás vyskytnou některé z uvedených příznaků.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů)

- Krvácení:
 - do plic nebo krku
 - do prostoru za dutinou břišní
 - do svalů

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů)

- Kožní vyrážka, která může tvořit puchýře a vypadá jako terčiky (tmavé tečky uprostřed obklopené světlejší oblastí s tmavým vnějším okrajem) (*erythema multiforme*).

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- Zánět krevních cév (vaskulitida), který může mít za následek kožní vyrážku nebo špičaté, ploché, červené, kulaté skvrny pod povrchem kůže nebo modřiny
- Krvácení do ledvin, někdy s přítomností krve v moči, vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii)

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny při užívání přípravku Apixaban Accord k léčbě nebo prevenci opakované tvorby krevních sraženin v žilách dolních končetin a cévách plic:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Krvácení zahrnující:
 - krvácení z nosu
 - krvácení z dásní
 - krev v moči
 - podlitiny a otoky
 - krvácení do žaludku, střev, z konečníku
 - krvácení z úst
 - krvácení z pochvy
- Anémie, která může způsobit únavu a bledost
- Snížení počtu krevních destiček ve Vaší krvi (které může ovlivnit krevní srážlivost)
- Pocit na zvracení (nevolnost)
- Kožní vyrážka
- Krevní testy mohou prokázat
 - zvýšenou hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT) nebo alaninaminotransferázy (ALT)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Nízký krevní tlak, který může způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost
- Krvácení:
 - z očí
 - z úst nebo krev ve vykašlaném hlenu
 - jasná/červená krev ve stolici
 - testy prokazující krev ve stolici nebo moči
 - které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve nebo tekutin z chirurgické rány/řezu (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce
 - z hemoroidu
 - do svalů
- Svědění
- Ztráta vlasů
- Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otok v obličeji, rtů, úst, jazyka a/nebo krku, ztížené dýchání. **Kontaktujte svého lékaře ihned**, pokud se u Vás vyskytnou některé z uvedených příznaků.
- Krevní testy mohou prokázat:
 - abnormální funkci jater
 - zvýšení některých jaterních enzymů
 - zvýšení bilirubinu, produktu rozpadu červených krvinek, které může způsobit zežloutnutí kůže a očí

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů)

Krvácení:

- do mozku nebo páteřního kanálu
- do plic

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- Krvácení:
 - do břicha nebo do prostoru za dutinou břišní
- Kožní vyrážka, která může tvořit puchýře a vypadá jako terčíky (tmavé tečky uprostřed obklopené světlejší oblastí s tmavým vnějším okrajem) (*erythema multiforme*).
- Zánět krevních cév (vaskulitida), který může mít za následek kožní vyrážku nebo špičaté, ploché, červené, kulaté skvrny pod povrchem kůže nebo modřiny
- Krvácení do ledvin, někdy s přítomností krve v moči, vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii).

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, ihned **informujte dětského lékaře**;

- Alergické reakce (hypersenzitivita), které mohou způsobit: otok obličeje, rtů, úst, jazyka a/nebo hrdla a potíže s dýcháním. Četnost těchto nežádoucích účinků je častá (může postihnout až 1 z 10 osob).

Obecně byly nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících léčených přípravkem Apixaban Accord podobného typu jako u dospělých a byly převážně mírné až středně závažné. Nežádoucí účinky, které byly častěji pozorovány u dětí a dospívajících, byly krvácení z nosu a abnormální vaginální krvácení.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Krvácení včetně:
 - z pochvy
 - z nosu

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Krvácení včetně:
 - z dásní
 - krve v moči
 - modřin a otoku
 - ze střev nebo konečníku
 - světle červená krev ve stolici
 - krvácení po operaci včetně modřin a otoků, krvácení vytékající z chirurgické rány/rezu (sekret z rány) nebo z místa vpichu
- Vypadávání vlasů
- Anémie, která může způsobit únavu nebo bledost
- Snížený počet krevních destiček v krvi dítěte (což může ovlivnit srážlivost krve)
- Nevolnost (pocit nevolnosti)
- Kožní vyrážka
- Svědění
- Nízký krevní tlak, který může způsobit, že se dítě cítí mdlo nebo má zrychlený srdeční tep
- Krevní testy mohou ukázat
- Abnormální funkci jater
- Zvýšení některých jaterních enzymů
- Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT)

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů odhadnout)

- Krvácení:
 - do břicha nebo prostoru za břišní dutinou
 - do žaludku
 - do očí
 - do úst
 - z hemoroidu
 - do úst nebo krev ve slinách při kašlání
 - do mozku nebo do páteře
 - do plic
 - do svalů
- Kožní vyrážka, která může tvořit puchýře a vypadá jako malé terče (tmavé skvrny uprostřed obklopené světlejší oblastí s tmavým kruhem po okraji) (erythema multiforme).
- Zánět cév (vaskulitida), který může vést ke kožní vyrážce nebo špičatým, plochým, červeným, kulatým skvrnám pod povrchem kůže nebo k modřinám.
- Krevní testy mohou ukázat:
 - zvýšení gama-glutamyltransferázy (GGT)
 - testy prokazující krev ve stolici nebo v moči
- Krvácení do ledvin, někdy s přítomností krve v moči, vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Apixaban Accord uchovávat

Tento lék uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Apixaban Accord obsahuje

- Léčivou látkou je apixaban. Jedna tableta obsahuje 2,5 mg apixabanu.
- Pomocnými látkami jsou:
 - Jádru tablety: **laktosa (viz bod 2)**, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát.
 - Potahová vrstva tablety: **monohydrát laktosy (viz bod 2)**, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), triacetin, žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Apixaban Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou žluté kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým „IU1“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

PVC/PVdC hliníkové blistry jsou dostupné po 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 a 200 potahovaných tabletách.

PVC/PVdC hliníkové blistry jsou dostupné v perforovaných jednodávkových blistrech po 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 a 168 x 1 potahovaných tabletách.

HDPE lahvička s polypropylenovým bezpečnostním/závitovým uzávěrem obsahující 60, 100, 168, 180, 200 a 1000 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Informační karta pacienta: Návod k použití

V balení přípravku Apixaban Accord naleznete kromě příbalové informace Informační kartu pacienta, případně Vám podobnou kartu předá Váš lékař.

Tato Informační karta pacienta obsahuje informace, které Vám pomohou a upozorní jiné lékaře, že užíváte přípravek Apixaban Accord. **Tuto kartu noste stále u sebe.**

1. Vezměte si kartu.
2. Oddělte svoji jazykovou verzi (je to usnadněno perforovanými okraji).
3. Vyplňte kolonky nebo o to požádejte svého lékaře:
 - Jméno:
 - Datum narození:
 - Indikace:
 - Dávka:mg dvakrát denně
 - Jméno lékaře:
 - Telefon lékaře:
4. Přeložte kartu a noste ji stále u sebe.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

Výrobce

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Španělsko

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice,
Polsko

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Řecko

Pro jakékoli informace o tomto léčivém přípravku se prosím obraťte na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <https://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Apixaban Accord 5 mg potahované tablety apixaban

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Apixaban Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Apixaban Accord užívat
3. Jak se přípravek Apixaban Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Apixaban Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Apixaban Accord a k čemu se používá

Přípravek Apixaban Accord obsahuje léčivou látku apixaban a patří do skupiny léků, které se nazývají antikoagulanty. Tento lék pomáhá zabránovat tvorbě krevních sraženin tím, že blokuje faktor Xa, který je důležitou složkou krevní srážlivosti.

Přípravek Apixaban Accord se u dospělých používá:

- k zabránění tvorby krevních sraženin v srdci u pacientů/pacientek s nepravidelným srdečním rytmem (fibrilací síní) a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem. Krevní sraženina se může uvolnit, cestovat do mozku a způsobit cévní mozkovou příhodu nebo se dostat do jiných orgánů a tam zablokovat normální průtok krve (známé též jako systémová embolie). Cévní mozková příhoda může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.
- k léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza) a v cévách v plicích (plicní embolie), a k zabránění opakovanému tvoření krevních sraženin v cévách dolních končetin a/nebo plic.

Apixaban Accord se používá u dětí ve věku od 28 dnů do 18 let k léčbě krevních sraženin a k prevenci jejich opětovného vzniku v žilách nebo v cévách plic.

Doporučená dávka odpovídající tělesné hmotnosti je uvedena v bodě 3.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Apixaban Accord užívat

Neužívejte přípravek Apixaban Accord

- jestliže **jste alergický(á)** na apixaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže **příliš krvácíte**,
- jestliže máte **onemocnění některého orgánu**, které zvyšuje riziko závažného krvácení (jako **aktivní nebo nedávný vřed žaludku nebo střeva, nedávné mozkové krvácení**),
- jestliže máte **onemocnění jater**, které vede ke zvýšenému riziku krvácení (jaterní koagulopatie),
- jestliže **užíváte léky k zabránění srážení krve** (např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran nebo heparin), kromě případů, kdy měníte antikoagulační léčbu, jestliže máte do žíly nebo tepny zavedenou hadičku, kterou dostáváte heparin, aby zůstala otevřená, nebo pokud máte do cévy zavedenou hadičku (katetrizační ablace) k léčbě nepravidelného srdečního tepu (arytmie).

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru před zahájením užívání tohoto léku, pokud se u Vás vyskytuje některý z následujících stavů:

- **Zvýšené riziko krvácení jako:**
 - **krvácivá porucha**, včetně stavů vedoucích ke snížené aktivitě krevních destiček
 - **velmi vysoký krevní tlak**, nekontrolovaný farmakologickou léčbou
 - je Vám více než 75 let
 - vážíte 60 kg nebo méně
- **Závažné onemocnění ledvin nebo jste-li dialyzován(a)**
- **Jaterní potíže v současné době nebo v anamnéze (v minulosti)**
Tento přípravek se užívá s opatrností u pacientů s příznaky změněné jaterní funkce
- **Pokud Vám byla zavedena hadička (katétr) nebo injekce do páteře (pro anestezii nebo úlevu od bolesti)**, lékař vám řekne, abyste tento lék užíval(a) 5 hodin nebo déle po odstranění katétru
- Máte **umělou srdeční chlopuš**
- Váš lékař zjistí, že Váš krevní tlak je nestabilní nebo je plánována další léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z plic.

Zvláštní opatnosti při použití přípravku Apixaban Accord je zapotřebí

- jestliže víte, že máte onemocnění zvané antifosfolipidový syndrom (poruchu imunitního systému, která způsobuje zvýšené riziko tvorby krevních sraženin), sdělte to svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

Jestliže potřebujete podstoupit operaci nebo výkon, který by mohl způsobit krvácení, může Vás Váš lékař požádat, abyste dočasně na krátkou dobu přestal(a) užívat tento lék. Jestliže si nejste jistý(á), zda může výkon způsobit krvácení, zeptejte se svého lékaře.

Děti a dospívající

Tento přípravek se nedoporučuje u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek Apixaban Accord

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou zvyšovat a některé snižovat účinek přípravku Apixaban Accord. Váš lékař rozhodne, zda máte být přípravkem Apixaban Accord léčen(a) zároveň s užíváním těchto léků a do jaké míry bude potřeba Váš stav sledovat.

Následující léky mohou zvyšovat účinek přípravku Apixaban Accord a zvyšovat riziko nežádoucího krvácení:

- některé **léky k léčbě plísňové infekce** (např. ketokonazol apod.)
- některé **protivirové léky k léčbě HIV/AIDS** (např. ritonavir)
- jiné **léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin** (např. enoxaparin apod.)
- **protizánětlivé léky** nebo **léky proti bolesti** (např. kyselina acetylsalicylová nebo naproxen). Zejména pokud jste starší než 75 let a užíváte kyselinu acetylsalicylovou, může u Vás být zvýšená pravděpodobnost krvácení.
- **léky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo problémů se srdcem** (např. diltiazem)
- **antidepresiva** nazývaná **selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu** nebo **inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu**

Následující léky mohou snižovat schopnost přípravku Apixaban Accord bránit tvorbě krevních sraženin:

- **léky k léčbě epilepsie nebo křečí** (např. fenytoin apod.)
- **třezalka tečkovaná** (rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese)
- **léky užívané k léčbě tuberkulózy** nebo **jiných infekcí** (např. rifampicin)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Účinek přípravku Apixaban Accord na těhotenství a na nenarozené dítě není znám. V těhotenství nemáte tento přípravek užívat. **Ihned informujte svého lékaře**, pokud otěhotníte v průběhu léčby tímto přípravkem.

Není známo, zda přípravek Apixaban Accord prochází do mateřského mléka. Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před zahájením léčby přípravkem Apixaban Accord. Poradí Vám buď ukončení kojení nebo ukončení/nezahájení léčby tímto přípravkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Apixaban Accord nemá žádné nebo má pouze zanedbatelné účinky na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Apixaban Accord obsahuje laktosu (druh cukru) a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Apixaban Accord užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Dávkování

Spolkněte tabletu a zapijte vodou. Přípravek Apixaban Accord lze užívat s jídlem nebo bez něj. Snažte se užívat tablety každý den ve stejnou dobu, aby měly co nejlepší léčebný účinek.

Pokud Vám činí potíže polknout tabletu vcelku, promluvte si se svým lékařem o jiných způsobech užívání přípravku Apixaban Accord. Tabletou lze těsně před užitím rozdrtit a smíchat s vodou nebo 5% roztokem glukózy ve vodě nebo s jablečným džusem či jablečným protlakem.

Pokyny pro rozdrčení:

- Rozdrťte tablety paličkou v hmoždíři nebo vypouklou stranou lžičky na talíři.
- Přesypejte pečlivě všechny prášek do vhodné nádoby a poté ho promíchejte s malým množstvím, např. 30 ml (2 polévkové lžíce), vody nebo jiné tekutiny uvedené výše, aby vznikla směs.
- Směs spolkněte.
- Vypláchněte hmoždíř a paličku (nebo lžičku a talíř), které jste použil(a) k rozdrčení tablet, a nádobu s malým množstvím vody nebo jiné zmiňované tekutiny (např. 30 ml) a výplach vypijte.

Je-li to nutné, může Vám Váš lékař podat rozdrčenou tabletu přípravku Apixaban Accord smíchanou s 60 ml vody nebo 5% roztoku glukózy ve vodě nazogastrickou sondou (vyživovací sonda zavedená nosem do žaludku).

Užívejte přípravek Apixaban Accord podle doporučení k těmto účelům:

Zabránění tvorby krevních sraženin v srdci u pacientů s nepravidelným srdečním rytmem a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem:

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Apixaban Accord **5 mg** 2x denně.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Apixaban Accord **2,5 mg** 2x denně, jestliže:

- máte **výrazně sníženou funkci ledvin**
- **platí pro Vás jedno nebo více z následujících tvrzení:**
 - výsledky Vašich krevních testů naznačují špatnou funkci ledvin (hodnota kreatininu v séru je 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l) nebo vyšší)
 - jste ve věku 80 let nebo starší
 - Vaše tělesná hmotnost je 60 kg nebo nižší.

Doporučená dávka je jedna tableta 2x denně, například jedna ráno a jedna večer.

Váš lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

K léčbě krevních sraženin v žilách dolních končetin a v cévách plic:

Doporučená dávka je **dvě tablety** přípravku Apixaban Accord **5 mg** 2x denně po dobu prvních 7 dní, například dvě ráno a dvě večer.

Po sedmi dnech je doporučená dávka **jedna tableta** přípravku Apixaban Accord **5 mg** 2x denně, například jedna ráno a jedna večer.

K zabránění opakovanému tvoření krevních sraženin po dokončení 6 měsíců léčby:

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Apixaban Accord **2,5 mg** 2x denně, například jedna ráno a jedna večer.

Váš lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

Použití u dětí a dospívajících

K léčbě krevních sraženin a k prevenci jejich opětovného vzniku v žilách nebo v cévách plic.

Vždy užívejte nebo podávejte tento lék přesně podle pokynů Vašeho lékaře nebo lékaře dítěte či lékárníka. Pokud si nejste jisti, poraďte se se svým lékařem nebo lékařem dítěte, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Snažte se užívat nebo podávat dávku každý den ve stejnou dobu, abyste dosáhli co nejlepšího léčebného účinku.

Dávka přípravku Apixaban Accord závisí na tělesné hmotnosti a vypočítá ji lékař.

Doporučená dávka pro děti a dospívající s hmotností alespoň 35 kg je dvě tablety přípravku Apixaban Accord 5 mg dvakrát denně po dobu prvních 7 dnů, například dvě ráno a dvě večer. Po 7 dnech je doporučená dávka jedna tableta přípravku Apixaban Accord 5 mg dvakrát denně, například jedna ráno a jedna večer.

Pro rodiče nebo pečovatele: Prosím, sledujte dítě, abyste se ujistili, že užije celou dávku.

Je důležité dodržovat plánované návštěvy lékaře, protože dávka může být nutná v závislosti na změně hmotnosti.

Váš lékař může změnit Vaši antikoagulační léčbu následujícími způsoby:

- *Přechod z přípravku Apixaban Accord na antikoagulační léky (léky proti srážlivosti).*
Přestaňte užívat přípravek Apixaban Accord. Zahajte léčbu antikoagulačními léky (např. heparinem) v době, kdy byste užil(a) další tabletu.
- *Přechod z antikoagulačních léků na přípravek Apixaban Accord.*
Přestaňte užívat antikoagulační léky. Zahajte léčbu přípravkem Apixaban Accord v době, kdy byste užil(a) další dávku antikoagulačního léku, pak pokračujte normálním způsobem.
- *Přechod z léčby antikoagulačním přípravkem obsahujícím antagonistu vitamínu K (např. warfarin) na přípravek Apixaban Accord.*
Přestaňte užívat lék obsahující antagonistu vitamínu K. Váš lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte začít užívat přípravek Apixaban Accord.
- *Přechod z léčby přípravkem Apixaban Accord na antikoagulační léčbu obsahující antagonistu vitamínu K (např. warfarin).*
Jestliže Vám lékař řekne, že máte začít užívat lék obsahující antagonistu vitamínu K, užívejte dál přípravek Apixaban Accord nejméně dva dny po své první dávce léku obsahujícího antagonistu vitamínu K. Váš lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte přestat užívat přípravek Apixaban Accord.

Pacienti podstupující kardioverzi

Pokud bude třeba navrátit Váš nepravidelný srdeční tep do normálního stavu zákrokem zvaným kardioverze, užíjte tento přípravek v časových intervalech, které určí Váš lékař. Předědte tím vzniku krevních sraženin v cévách mozku i jinde ve Vašem těle.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Apixaban Accord, než jste měl(a)

Sdělte neprodleně svému lékaři, že jste užil(a) větší než předepsanou dávku přípravku Apixaban Accord. Vezměte s sebou balení léku, i když je prázdné.

Pokud užijete větší množství přípravku Apixaban Accord, než je doporučeno, vystavujete se vyššímu riziku krvácení. Pokud se krvácení vyskytne, může být nutný chirurgický zákrok, transfúze krve nebo jiná léčba, která může odblokovat aktivitu faktoru Xa.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Apixaban Accord

Pokud vynecháte ranní dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a můžete ji užít společně s večerní dávkou.

Vynechanou večerní dávku lze užít pouze během stejného večera. Neužívejte dvě dávky následující ráno, místo toho pokračujte v dávkovacím schématu dvakrát denně podle doporučení následující den.

Jestliže si nejste jistý(á), co udělat, nebo jste zapomněl(a) užít více než jednu dávku, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud přestanete užívat přípravek Apixaban Accord

Nepřestávejte užívat tento přípravek dříve, než se poradíte se svým lékařem, protože riziko rozvoje krevní sraženiny může být vyšší, pokud ukončíte léčbu příliš brzy.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nejčastějším obecným nežádoucím účinkem tohoto přípravku je krvácení, které může v některých případech ohrožovat na životě a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.

Jestliže užívají přípravek Apixaban Accord k zabránění tvorby krevních sraženin v srdci pacienti/pacientky s nepravidelným srdečním rytmem a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem, jsou známy následující nežádoucí účinky:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Krvácení zahrnující:
 - krvácení do očí
 - krvácení do žaludku nebo střeva
 - krvácení z konečníku
 - krev v moči
 - krvácení z nosu
 - krvácení z dásní
 - modřiny a otoky
- Anémie, která může způsobit únavu a bledost
- Nízký krevní tlak, který může způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost
- Pocit na zvracení (nevolnost)
- Krevní testy mohou prokázat
 - zvýšenou hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Krvácení:
 - krvácení do mozku nebo páteřního kanálu
 - krvácení z úst nebo krev ve vykašlaném hlenu
 - krvácení do břicha nebo z pochvy
 - krvácení, které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve nebo tekutin z chirurgické rány (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce

- z hemoroidu
- testy prokazující krev ve stolici nebo moči
- Snížení počtu krevních destiček ve Vaší krvi (které může ovlivnit krevní srážlivost)
- Krevní testy mohou prokázat
 - abnormální funkci jater
 - zvýšení některých jaterních enzymů
 - zvýšení bilirubinu, produktu rozpadu červených krvinek, které může způsobit zežloutnutí kůže a očí.
- Kožní vyrážka
- Svědění
- Ztráta vlasů
- Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otékání obličeje, rtů, úst, jazyka a/nebo krku a ztížené dýchání. **Kontaktujte svého lékaře ihned**, pokud se u Vás vyskytnou některé z uvedených příznaků.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů)

- Krvácení:
 - do plic nebo krku
 - do prostoru za dutinou břišní
 - do svalů

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů)

- Kožní vyrážka, která může tvořit puchýře a vypadá jako terčiky (tmavé tečky uprostřed obklopené světlejší oblastí s tmavým vnějším okrajem) (*erythema multiforme*).

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- Zánět krevních cév (vaskulitida), který může mít za následek kožní vyrážku nebo špičaté, ploché, červené, kulaté skvrny pod povrchem kůže nebo modřiny.
- Krvácení do ledvin, někdy s přítomností krve v moči, vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii).

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny při užívání přípravku Apixaban Accord k léčbě nebo prevenci opakované tvorby krevních sraženin v žilách dolních končetin a cévách plic:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Krvácení zahrnující:
 - krvácení z nosu
 - krvácení z dásní
 - krev v moči
 - podlitiny a otoky
 - krvácení do žaludku, střev, z konečníku
 - krvácení z úst
 - krvácení z pochvy
- Anémie, která může způsobit únavu a bledost
- Snížení počtu krevních destiček ve Vaší krvi (které může ovlivnit krevní srážlivost)
- Pocit na zvracení (nevolnost)
- Kožní vyrážka
- Krevní testy mohou prokázat
 - zvýšenou hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT) nebo alaninaminotransferázy (ALT)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Nízký krevní tlak, který může způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost
- Krvácení:
 - z očí
 - z úst nebo krev ve vykašlaném hlenu
 - jasná/červená krev ve stolici
 - testy prokazující krev ve stolici nebo moči
 - které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve nebo tekutin z chirurgické rány/řezu (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce
 - z hemoroidu
 - do svalů
- Svědění
- Ztráta vlasů
- Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otékání obličeje, rtů, úst, jazyka a/nebo krku a ztížené dýchání. **Kontaktujte svého lékaře ihned**, pokud se u Vás vyskytnou některé z uvedených příznaků.
- Krevní testy mohou prokázat
 - abnormální funkci jater
 - zvýšení některých jaterních enzymů
 - zvýšení bilirubinu, produktu rozpadu červených krvinek, které může způsobit zežloutnutí kůže a očí.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů)

Krvácení:

- do mozku nebo páteřního kanálu
- do plic

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

Krvácení:

- do břicha nebo do prostoru za dutinou břišní
- Kožní vyrážka, která může tvořit puchýře a vypadá jako terčíky (tmavé tečky uprostřed obklopené světlejší oblastí s tmavým vnějším okrajem) (*erythema multiforme*).
- Zánět krevních cév (vaskulitida), který může mít za následek kožní vyrážku nebo špičaté, ploché, červené, kulaté skvrny pod povrchem kůže nebo modřiny.

Krvácení do ledvin, někdy s přítomností krve v moči, vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii).

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, okamžitě informujte dětského lékaře;

- Alergické reakce (hypersenzitivita), které mohou způsobit: otok obličeje, rtů, úst, jazyka a/nebo hrdla a potíže s dýcháním. Četnost těchto nežádoucích účinků je častá (může postihnout až 1 z 10 osob).

Obecně byly nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících léčených přípravkem Apixaban Accord podobného typu jako u dospělých, primárně mírné až středně závažné. Nežádoucí účinky, které byly častěji pozorovány u dětí a dospívajících, byly krvácení z nosu a abnormální vaginální krvácení.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Krvácení včetně:
 - z pochvy
 - z nosu

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Krvácení včetně:
 - z dásní
 - krve v moči
 - modřin a otoků
 - ze střev nebo konečníku
 - světle červené krve ve stolici
 - krvácení po operaci včetně modřin a otoků, krvácení z chirurgické rány/řezu (sekret z rány) nebo z místa injekce
- Vypadávání vlasů
- Anémie, která může způsobit únavu nebo bledost
- Snížený počet krevních destiček v krvi dítěte (což může ovlivnit srážlivost krve)
- Nevolnost (pocit nevolnosti)
- Kožní vyrážka
- Svědění
- Nízký krevní tlak, který může způsobit, že se dítě cítí mdlo nebo má zrychlený srdeční tep
- Krevní testy mohou ukázat:
 - abnormální funkci jater;
 - zvýšení některých jaterních enzymů;
 - zvýšení alaninaminotransferázy (ALT).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů odhadnout)

- Krvácení:
 - do břicha nebo prostoru za břišní dutinou
 - do žaludku
 - do očí
 - do úst
 - z hemoroidu
 - do úst nebo krev ve slinách při kašlání
 - do mozku nebo do páteře
 - v plicích
 - do svalu
- Kožní vyrážka, která může tvořit puchýře a vypadat jako malé terče (tmavé skvrny uprostřed obklopené světlejší oblastí s tmavým kruhem po okraji) (erythema multiforme)
- Zánět cév (vaskulitida), který může mít za následek kožní vyrážku nebo špičaté, ploché, červené, kulaté skvrny pod povrchem kůže nebo modřiny
- Krevní testy mohou ukázat:
 - zvýšení gama-glutamyltransferázy (GGT)
 - testy ukazující krev ve stolici nebo v moči
- Krvácení do ledvin, někdy s přítomností krve v moči, vedoucí k neschopnosti ledvin správně fungovat (nefropatie související s antikoagulancii).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Apixaban Accord uchovávat

Tento lék uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Apixaban Accord obsahuje

- Léčivou látkou je apixaban. Jedna tableta obsahuje 5 mg apixabanu.
- Pomocnými látkami jsou:
 - Jádrem tablety: **laktosa (viz bod 2)**, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát.
 - Potahová vrstva tablety: **monohydrát laktosy (viz bod 2)**, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), triacetin, červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Apixaban Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou růžové oválné bikonvexní potahované tablety s vyraženým „IU2“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

PVC/PVdC hliníkové blistry jsou dostupné po 10, 14, 20, 28, 56, 60, 100, 112, 168 a 200 potahovaných tabletách.

PVC/PVdC hliníkové blistry jsou dostupné v perforovaných jednodávkových blistrech po 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 a 168 x 1 potahovaných tabletách.

- HDPE lahvička s polypropylenovým bezpečnostním/závitovým uzávěrem obsahující 60, 100, 168, 180, 200 a 1000 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Informační karta pacienta: Návod k použití

V balení přípravku Apixaban Accord naleznete kromě příbalové informace Informační kartu pacienta, případně Vám podobnou kartu předá Váš lékař.

Tato Informační karta pacienta obsahuje informace, které Vám pomohou a upozorní jiné lékaře, že užíváte přípravek Apixaban Accord. **Tuto kartu noste stále u sebe.**

1. Vezměte si kartu.
2. Oddělte svoji jazykovou verzi (je to usnadněno perforovanými okraji).
3. Vyplňte kolonky nebo o to požádejte svého lékaře:
 - Jméno:
 - Datum narození:
 - Indikace:

- Dávka:mg dvakrát denně
- Jméno lékaře:
- Telefon lékaře:

4. Přeložte kartu a noste ji stále u sebe.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

Výrobce

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Španělsko

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice,
Polsko

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Řecko

Pro jakékoli informace o tomto léčivém přípravku se prosím obraťte na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <https://www.ema.europa.eu/>.