

**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 apixabanum 2,5 mg.

### 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

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  $\geq$  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).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

Doporučená dávka apixabanu je 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka má být užitá 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 dní.

#### Pacienti podstupující náhradu kolenního kloubu:

Doporučená délka léčby je 10 až 14 dní.

#### Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u 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  $\geq 80$  let, tělesná hmotnost  $\leq 60$  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 (VTET)

Doporučená dávka apixabanu pro léčbu akutní DVT a léčbu PE je 10 mg užívaných perorálně 2x denně po dobu prvních 7 dní; 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 (VTET)**

	Rozpis dávkování	Maximální denní dávka
Léčba DVT nebo PE	10 mg 2x denně po dobu prvních 7 dní	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).

### Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient má přípravek Apixaban Accord užít ihned, jak si vzpomene, a potom pokračovat v užívání 2x denně jako předtím.

### 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  $\geq 2$ .

### Starší pacienti

VTET 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

U 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  $\geq 80$  let nebo tělesnou hmotností  $\leq 60$  kg, je snížení dávky nezbytné a popsané výše. Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věk, tělesná hmotnost), není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

U 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).

### Porucha funkce jater

Přípravek Apixaban Accord je kontraindikován u 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.

### 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).

### 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

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*) (viz bod 5.1). Nasycovací dávka by měla být podaná 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 dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

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 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 atd.), vyjma specifických případů převodu antikoagulační terapie (viz bod 4.2), nebo 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).

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

##### 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 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 inhibitory 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 (International Society on Thrombosis and Haemostasis) u apixabanu (5,13 % za rok) ve srovnání s placebem (2,04 % za rok).

##### 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 apixabanu se proto za těchto okolností 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 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 vážít 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 přípravkem Apixaban Accord přerušovat (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

### Dočasné přerušení

Přerušení podávání antikoagulancií, včetně přípravku Apixaban Accord, 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 tromboprolaxii.

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 blokády.

#### 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

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  $\geq 80$  let nebo tělesnou váhou  $\leq 60$  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).

#### 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).

#### 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  $\geq 1,5x$  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.



#### 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).

#### 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):

- A. 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;
- B. pro léčbu DVT a léčbu PE se apixaban užívat nemá, protože může mít nižší účinnost.

#### 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 inhibítozem 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 inhibítozem P-gp a silným inhibítozem 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, SSRI/SNRI a NSA

Z důvodu zvýšeného rizika krvácení je souběžná léčba s jakýmikoli 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 klopidogrelem (75 mg 1x denně) nebo s kombinací klopidogrelu 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 P2Y<sub>12</sub>, 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).

#### 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  $\mu M$ . 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).

## **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 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 dní, resp. 1,7 roku a 221 dní (viz bod 5.1).

Časté nežádoucí účinky byly krvácení, kontuze, epistaxe a hematom (viz Tabulka 2, uvádějící profil a četnost nežádoucích účinků podle indikace).

Ve studiích VTEp 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 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) pro VTEp, resp. NVAF VTEt.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky v tabulce**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp)</b>	<b>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)</b>	<b>Léčba DVT a PE, a prevence rekurentní DVT a PE (VTEt)</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			
Anémie	Časté	Časté	Časté
Trombocytopenie	Méně časté	Méně časté	Časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>			
Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Méně časté	Méně časté*
Angioedém	Není známo	Není známo	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>			
Mozkové krvácení†	Není známo	Méně časté	Vzácné
<i>Poruchy oka</i>			
Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení)	Vzácné	Časté	Méně časté
<i>Cévní poruchy</i>			
Krvácení, hematom	Časté	Časté	Časté
Hypotenze (včetně procedurální hypotenze)	Méně časté	Časté	Méně časté
Intraabdominální krvácení	Není známo	Méně časté	Není známo

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp)</b>	<b>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)</b>	<b>Léčba DVT a PE, a prevence rekurentní DVT a PE (VTEt)</b>
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			
Epistaxe	Méně časté	Časté	Časté
Hemoptýza	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Krvácení do dýchacího traktu	Není známo	Vzácné	Vzácné
<i>Gastrointestinální poruchy</i>			
Nauzea	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Méně časté	Časté	Časté
Krvácení z hemoroidů	Není známo	Méně časté	Méně časté
Krvácení z úst	Není známo	Méně časté	Časté
Hematochezie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Rektální krvácení, krvácení z dásní	Vzácné	Časté	Časté
Retroperitoneální krvácení	Není známo	Vzácné	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
Zvýšená gamaglutamyltransferáza	Méně časté	Časté	Časté
Zvýšená alaninaminotransferáza	Méně časté	Méně časté	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>			
Kožní vyrážka	Není známo	Méně časté	Časté
Alopecie	Vzácné	Méně časté	Méně časté
Erythema multiforme	Není známo	Velmi vzácné	Není známo
Kožní vaskulitida	Není známo	Není známo	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>			
Svalové krvácení	Vzácné	Vzácné	Méně časté
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			
Hematurie	Méně časté	Časté	Časté
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			
Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení	Méně časté	Méně časté	Časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>			
Krvácení v místě aplikace	Není známo	Méně časté	Méně časté
<i>Vyšetření</i>			
Pozitivní okultní krvácení	Není známo	Méně časté	Méně časté
<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	Méně časté
Traumatické krvácení	Není známo	Méně časté	Méně časté

\*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).

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).

#### 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.

V kontrolovaných klinických hodnoceních neměl apixaban podávaný perorálně zdravým 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 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.

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (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 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.

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

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.

## **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 nepřímě 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 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-FXa působení, které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních anti-FXa soupravách, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických hodnocení jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom® Heparin. Anti-FXa 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-FXa aktivitou je přibližně lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu.

Tabulka 3 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a aktivitu proti faktoru Xa u každé z indikací. 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 3: Předpokládaná expozice apixabanu v ustáleném stavu a anti-Faktor Xa aktivita**

	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apix. anti-Faktor Xa aktivita max (IU/ml)</b>	<b>Apix. anti-Faktor Xa aktivita min (IU/ml)</b>
	Medián [5., 95. percentil]			
<i>Prevence VTE: po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu</i>				
2,5 mg 2x denně	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie: 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 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]

**Tabulka 3: Předpokládaná expozice apixabanu v ustáleném stavu a anti-Faktor Xa aktivita**

	Apix. C <sub>max</sub> (ng/ml)	Apix. C <sub>min</sub> (ng/ml)	Apix. anti-Faktor Xa aktivita max (IU/ml)	Apix. anti-Faktor Xa aktivita min (IU/ml)
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 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.

### 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 pivotních, dvojitě 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 ( $\leq 60$  kg), 1495 pacientů (743 ve skupině s apixabanem) s BMI  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup> 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 enoxaparínu 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/úmrťí 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 4).

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti z pivotních klinických hodnocení fáze III**

Klinické hodnocení	ADVANCE-3 (kyčel)			ADVANCE-2 (koleno)		
	Apixaban	Enoxaparin	p- hodnot a	Apixaban	Enoxaparin	p- hodnot a
Studijní léčba Dávka	2,5 mg p.o. 2x denně	40 mg s.c. 1x denně		2,5 mg p.o. 2x denně	40 mg s.c. 1x denně	
Trvání léčby	35 ± 3 d	35 ± 3 d		12 ± 2 d	12 ± 2 d	
Celková VTE/úmrťí ze všech příčin						
Počet příhod/pacientů	27/1949	74/1917		147/976	243/997	
Výskyt příhod	1,39 %	3,86 %	<0,000	15,06 %	24,37 %	<0,000
Relativní riziko 95% CI	0,36 (0,22; 0,54)		1	0,62 (0,51; 0,74)		1



Klinické hodnocení	ADVANCE-3 (kyčel)			ADVANCE-2 (koleno)		
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 5). Kritéria pro všechna krvácení zahrnovala i krvácení v místě chirurgického výkonu.

**Tabulka 5: 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
<b>Léčebné období<sup>1</sup></b>				
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 %)
<b>Pooperační období<sup>2</sup></b>				
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

<sup>1</sup> Zahnuje případy, ke kterým došlo po první dávce enoxaparinu (před operací)

<sup>2</sup> Zahnuje 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 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 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 CHADS<sub>2</sub> 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 6).

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N=9120 n (%/rok)</b>	<b>Warfarin N=9081 n (%/rok)</b>	<b>Míra rizika (95% CI)</b>	<b>p- hodnota</b>
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 7). Se zlepšeným monitorováním INR se pozorované výhody apixabanu ve srovnání s warfarinem v souvislosti s úmrtím ze všech příčin zmenšily.

**Tabulka 7: Sekundární cílové parametry u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE**

	<b>Apixaban</b> N = 9088 n (%/rok)	<b>Warfarin</b> N = 9052 n (%/rok)	<b>Míra rizika</b> (95% CI)	<b>p-hodnota</b>
<b>Výsledky krvácení</b>				
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
<b>Další ukazatele</b>				
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)

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 CHADS<sub>2</sub>, 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 rekta) byla 0,76 % za rok s apixabanem a 0,86 % za rok s warfarinem.

Výsledky závažného krvácení u předem specifikovaných podskupin, včetně skóre CHADS<sub>2</sub>, 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 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 CHADS<sub>2</sub> 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 CHADS<sub>2</sub> = 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 8) ve srovnání s ASA.

**Tabulka 8: Klíčové výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2807 n (%/rok)</b>	<b>ASA N = 2791 n (%/rok)</b>	<b>Míra rizika (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
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 9).

**Tabulka 9: Krvácivé příhody u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2798 n (%/rok)</b>	<b>ASA N = 2780 n (%/rok)</b>	<b>Míra rizika (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
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 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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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

Otevřená multicentrická studie EMANATE se účastnilo 1500 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 (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, dvojitě 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 pacientů randomizováno k léčbě apixabanem 10 mg 2x denně perorálně po dobu 7 dní, a poté apixabanem 5 mg 2x denně perorálně po 6 měsících, 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 měsících. Střední věk byl 56,9 let a 89,8 % randomizovaných pacientů mělo ničem 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 10).

**Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY**

	<b>Apixaban</b> N=2609 n (%)	<b>Enoxaparin/warfarin</b> N=2635 n (%)	<b>Relativní riziko</b> (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 11).

**Tabulka 11: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY**

	<b>Apixaban</b> <b>N=2676</b> <b>n (%)</b>	<b>Enoxaparin/ warfarin</b> <b>N=2689</b> <b>n (%)</b>	<b>Relativní riziko</b> <b>(95% CI)</b>
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 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 placebo v primárním cíli symptomatické, rekurentní VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) a smrti ze všech příčin (viz Tabulka 12).

**Tabulka 12: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY-EXT**

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

	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 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 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 <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatální PE <sup>†</sup>	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 13).

**Tabulka 13: 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	1,65



	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relativní riziko (95% CI)	
				(0,93; 1,65)	(1,26; 2,16)

Posuzované ISTH závažné gastrointestinální krvácení 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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s apixabanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s venózní a arteriální embolií a trombózou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost apixabanu 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  $\geq 25$  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  $\sim 20$  % CV a respektive  $\sim 30$  % 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 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.

### Distribuce

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

### 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.

Apixaban má celkovou clearance 3,3 l/h a poločas přibližně 12 hodin.

Hlavními místy biotransformace je o-demethylace 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<sub>max</sub>.

#### 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-FXa 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.

#### 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.

#### Pohlaví

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

#### 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.

#### 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 %.

#### Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

Farmakokinetický /farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika PD konečnými body (anti-FXa aktivita, INR, PT, aPTT) byl hodnocen 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.

### **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 celuloza  
sodná sůl kroskarmelosy  
natrium-lauryl-sulfát  
magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety:

hypromelosamonohydrát laktosy  
oxid titaničitý  
triacetin  
žlutý 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, 6<sup>a</sup> 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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 5 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 5 mg.

### 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

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  $\geq 75$  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).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

#### Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u 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  $\geq 80$  let, tělesná váha  $\leq 60$  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 (VTEt)

Doporučená dávka apixabanu pro léčbu akutní DVT a léčbu PE je 10 mg užívaných perorálně 2x denně po dobu prvních 7 dní; 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 (VTEt)**

	Rozpis dávkování	Maximální denní dávka
Léčba DVT nebo PE	10 mg 2x denně po době prvních 7 dní	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).

#### Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient má přípravek Apixaban Accord užít ihned, jak si vzpomene, a potom pokračovat v užívání 2x denně jako předtím.

#### 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  $\geq 2$ .

#### 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

U 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  $\geq 80$  let nebo tělesnou hmotností  $\leq 60$  kg, je snížení dávky nezbytné a popsané výše. Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věk, tělesná hmotnost), není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

U 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).

#### Porucha funkce jater

Přípravek Apixaban Accord je kontraindikován u 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.

#### Tělesná hmotnost

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).

#### 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

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 protidestičkovými léky omezené zkušenosti (viz body 4.4 a 5.1).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Apixaban Accord u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

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 atd.), vyjma specifických případů převodu antikoagulační terapie (viz bod 4.2), nebo 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).

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

#### 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 přípravkem Apixaban Accord, měly pečlivě vyhodnotit možné výhody proti potenciálním rizikům.

V klinické studii u 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 klopidoogrelu, bylo hlášeno významné zvýšení rizika závažného krvácení podle ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) u apixabanu (5,13 % za rok) ve srovnání s placebem (2,04 % za rok).

#### 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.

#### 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 vážít oproti naléhavosti zásahu.

V podávání apixabanu use 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 nutná léčba 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 jakéhokoliv důvodu apixaban dočasně vysazen, je třeba obnovit terapii co nejdříve.

#### 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 přípravek Apixaban Accord 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

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  $\geq 80$  let nebo tělesnou váhou  $\leq 60$  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).

#### 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 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  $\geq 1,5$  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.

### 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).

### 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):

- C. 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;
- D. pro léčbu DVT a léčbu PE se apixaban užívat nemá, protože může mít nižší účinnost.

### 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 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 klopidogrelem (75 mg 1x denně) nebo s kombinací klopidogrelu 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 P2Y<sub>12</sub>, 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 sulfipyrazon) či trombolitik jsou omezené zkušenosti. Jelikož tyto látky zvyšují riziko krvácení, souběžné podávání těchto přípravků s apixabanem se nedoporučuje (viz bod 4.4.).

#### Jiné současně podávané léky

Při současném podávání 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>50</sub> > 45 μM) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 (IC<sub>50</sub> > 20 μM) 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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).

## **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 kojenédítě.

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 ve čtyřech klinických studiích fáze III zahrnujících přes 15 000 pacientů: přes 11 000 pacientů ve studiích NVAF a přes 4 000 pacientů ve studiích léčby VTE (VTET), s průměrnou celkovou expozicí 1,7 roku a 221 dní (viz bod 5.1).

Časté nežádoucí účinky byly krvácení, kontuze, epistaxe a hematom (viz Tabulka 2, 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) pro NVAF, resp.VTET.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky v tabulce**

<u>Třídy orgánových systémů</u>	<b>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)</b>	<b>Léčba DVT a PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTET)</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
Anémie	Časté	Časté
Trombocytopenie	Méně časté	Časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>		
Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe	Méně časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Méně časté*
Angioedém	Není známo	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Mozkové krvácení <sup>†</sup>	Méně časté	Vzácné
<i>Poruchy oka</i>		
Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení)	Časté	Méně časté

<b><u>Třídy orgánových systémů</u></b>	<b>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)</b>	<b>Léčba DVT a PE a prevence rekurentní DVT a PE (VTEt)</b>
<i>Cévní poruchy</i>		
Krvácení, hematom	Časté	Časté
Hypotenze (včetně procedurální hypotenze)	Časté	Méně časté
Intraabdominální krvácení	Méně časté	Není známo
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Epistaxe	Časté	Časté
Haemoptýza	Méně časté	Méně časté
Krvácení do dýchacího traktu	Vzácné	Vzácné
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Nauzea	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté
Krvácení z hemoroidů	Méně časté	Méně časté
Krvácení z úst	Méně časté	Časté
Hematochezie	Méně časté	Méně časté
Rektální krvácení, krvácení z dásní	Časté	Časté
Retroperitoneální krvácení	Vzácné	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
Zvýšená gamaglutamyltransferáza	Časté	Časté
Zvýšená alaninaminotransferáza	Méně časté	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		
Kožní vyrážka	Méně časté	Časté
Alopecie	Méně časté	Méně časté
Erythema multiforme	Velmi vzácné	Není známo
Kožní vaskulitida	Není známo	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		
Svalové krvácení	Vzácné	Méně časté
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		
Hematurie	Časté	Časté
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		
Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení	Méně časté	Časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Krvácení v místě aplikace	Méně časté	Méně časté
<i>Vyšetření</i>		
Pozitivní okultní krvácení	Méně časté	Méně časté
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>		
Kontuze	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
Traumatické krvácení	Méně časté	Méně časté

\*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).

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).

#### 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 nebo transfuze mražené plazmy nebo podání látky ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa.

V kontrolovaných klinických hodnoceních neměl apixaban podávaný perorálně zdravým 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 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.

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (viz bod 4.4). 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 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.

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

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.

## **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 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-FXa působení, které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních anti-FXa soupravách, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických hodnocení jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom® Heparin. Anti-FXa 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-FXa aktivitou je přibližně lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu.

Tabulka 3 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a aktivitu proti faktoru Xa. 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 3: Předpokládaná expozice apixabanu v ustáleném stavu a anti-Faktor Xa aktivita**

	<b>Apix. C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apix. C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apix. anti-Faktor Xa aktivita max (IU/ml)</b>	<b>Apix. anti-Faktor Xa aktivita min (IU/ml)</b>
	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.

## 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 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  $\geq 75$  let
- hypertenze
- diabetes mellitus
- symptomatické srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II)

### Studie ARISTOTLE

Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18 201 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 CHADS<sub>2</sub> 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 4).

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE**

	<b>Apixaban N=9120 n (%/rok)</b>	<b>Warfarin N=9081 n (%/rok)</b>	<b>Míra rizika (95% CI)</b>	<b>p- hodnota</b>
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 5). Se zlepšeným monitorováním INR se pozorované výhody apixabanu ve srovnání s warfarinem v souvislosti s úmrtím ze všech příčin zmenšily.

**Tabulka 5: Sekundární cílové parametry u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE**

	<b>Apixaban</b> N = 9088 n (%/rok)	<b>Warfarin</b> N = 9052 n (%/rok)	<b>Míra rizika</b> (95% CI)	<b>p-hodnota</b>
<b>Výsledky krvácení</b>				
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
<b>Další ukazatele</b>				
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 CHADS<sub>2</sub>, 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 rekta) byla 0,76 % za rok s apixabanem a 0,86 % za rok s warfarinem.

Výsledky závažného krvácení u předem specifikovaných podskupin, včetně skóre CHADS<sub>2</sub>, 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 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 CHADS<sub>2</sub> 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 CHADS<sub>2</sub> = 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 6) ve srovnání s ASA.

**Tabulka 6: Klíčové výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2807 n (%/rok)</b>	<b>ASA N = 2791 n (%/rok)</b>	<b>Míra rizika (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
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 7).

**Tabulka 7: Krvácivé příhody u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES**

	<b>Apixaban N = 2798 n (%/rok)</b>	<b>ASA N = 2780 n (%/rok)</b>	<b>Míra rizika (95 % CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
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 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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 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 (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, dvojitě 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 pacientů randomizováno k léčbě apixabanem 10 mg 2x denně perorálně po dobu 7 dní, a poté apixabanem 5 mg 2x denně perorálně po 6 měsících, 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 měsících. Střední věk byl 56,9 let a 89,8 % randomizovaných pacientů mělo ničem 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 8).

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY**

	<b>Apixaban</b> N=2609 n (%)	<b>Enoxaparin/warfarin</b> N=2635 n (%)	<b>Relativní riziko</b> (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 9).

**Tabulka 9: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY**

	<b>Apixaban</b> <b>N=2676</b> <b>n (%)</b>	<b>Enoxaparin/ warfarin</b> <b>N=2689</b> <b>n (%)</b>	<b>Relativní riziko</b> <b>(95% CI)</b>
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 enoxaparínu/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 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 10).

**Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY-EXT**

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

	Apixaban		Placebo (N=829)	Relativní riziko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Apix 2,5 mg vs. placebo	Apix 5,0 mg vs. placebo
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 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 <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatální PE <sup>†</sup>	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 11).

**Tabulka 11: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY-EXT**

	Apixaban		Placebo (N=826)	Relativní riziko (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		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)



Posuzované ISTH závažné gastrointestinální krvácení 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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s apixabanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s venózní a arteriální embolií a trombózou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost apixabanu 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  $\geq 25$  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  $\sim 20$  % CV a respektive  $\sim 30$  % CV.

Expozice po perorálním podání 10 mg apixabanu ve 2 rozdrčených 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 rozdrčených 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 rozdrčené 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.

### Distribuce

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

### 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 stěvná exkrece.

Apixaban má celkovou clearance 3,3 l/h a poločas přibližně 12 hodin.

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-FXa 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.

### 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 faktorů Xa a INR byly mezi subjekty s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými subjekty srovnatelné.

### Pohlaví

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

### 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.

### 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 %.

### Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

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

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

## **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.

## **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, 6<sup>a</sup> 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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://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

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

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 přerušování podávání
- Léčba případů předávkování a krvácení
- Použití koagulačních testů a jejich interpretace.
- Nutnost poskytnutí Informační karty pacienta všem pacientům 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:

- Známky 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  
apixabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 2,5 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH 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, 6<sup>a</sup> 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 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 JEDNOTLIVÉ BALENÍ 2,5 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 2,5 mg tablety  
apixabanum

**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  
apixabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 5 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH 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 VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> 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  
apixabanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY 2,5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 2,5 mg potahované tablety  
apixabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 2,5 mg.

**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**

**JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY 2,5 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 2,5 mg tablety  
apixabanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY 5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 5 mg potahované tablety  
apixabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 5 mg.

**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/1/20/1458/022  
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**

**JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY 5 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 5 mg tablety  
apixabanum

**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  
apixabanum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 2,5 mg.

### 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 VNĚJŠÍM OBALU**



## ŠTÍTEK PRO BALENÍ LAHVIČEK 2,5 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 2,5 mg tablety  
apixabanum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 2,5 mg.

### 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****KRABIČKA PRO BALENÍ LAHVIČEK 5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apixaban Accord 5 mg potahované tablety  
apixabanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 5 mg.

**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**

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 VNĚJŠÍM OBALU**

## ŠTÍTEK PRO BALENÍ LAHVIČEK 5 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apixaban Accord 5 mg tablety  
apixabanum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 5 mg.

### 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 IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 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 dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete, a pokračujte podle svého rozpisu dávkování.
- Nevysazujte Apixaban Accord, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem, protože riskujete cévní mozkovou příhodou 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.

### 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.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### Apixaban Accord 2,5 mg potahované tablety apixabanum

**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 zabránit tvorbě krevních sraženin tím, že blokuje faktor Xa, který je důležitou složkou krevní srážlivosti.

Přípravek Apixaban Accord se u dospělých používá:

- k zabránění tvorbě 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 tvorbě 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.

## 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, nebo 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 chlopu**
- Váš lékař zjistí, že Váš krevní tlak je nestabilní
- 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). V tom případě to sdělte 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 ve věku do 18 let.

### Další léčivé přípravky a přípravek Apixaban Accord

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, v nedávné době jste užival(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)
- některé **protivirové léky k léčbě HIV/AIDS** (např. ritonavir)
- jiné **léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin** (např. enoxaparin)
- **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)
- **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 Váš lékař řekl, 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 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 lžice), 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 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 sníženou 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.

### **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. Předejdete 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**

- Užíjte dávku ihned, jakmile si vzpomenete a:
  - užíjte další dávku přípravku Apixaban Accord v obvyklou dobu
  - poté pokračujte v užívání léku jako obvykle

**Jestliže si nejste jistý(á), co udělat, nebo jste zapomněl(a) užít více než jednu dávku**, poradte 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 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.

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 terčíky (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.

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 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

### **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 uchování.

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 apixabanum. Jedna tableta obsahuje apixabanum 2,5 mg.
- Pomocnými látkami jsou:
  - Jádru tablety: **laktosa (viz bod 2)**, mikrokrystalická 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.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polsko

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

### **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: <http://www.ema.europa.eu/>.

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### Apixaban Accord 5 mg potahované tablety apixabanum

**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 tvorbě 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.

#### 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, nebo 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:**
  - **krváčivá 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.
- máte **umělou srdeční chlopu**
- Váš lékař zjistí, že Váš krevní tlak je nestabilní
- je plánována další léčba nebo chirurgický zákrok k odstranění krevní sraženiny z plic.

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.

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). V tom případě to sdělte svému lékaři, který rozhodne, zda bude nutné léčbu změnit.

### Děti a dospívající

Tento přípravek se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

### 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)
- některé **protivirové léky k léčbě HIV/AIDS** (např. ritonavir)
- jiné **léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin** (např. enoxaparin)
- **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)
- **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 Váš lékař řekl, 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 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 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.

### **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. Předejdete 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 nebo transfúze krve nebo jiná léčba, která může odblokovat aktivitu faktoru Xa.

### Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Apixaban Accord

- Užíjte dávku hned, jakmile si vzpomenete a:
  - užíjte další dávku přípravku Apixaban Accord v obvyklou dobu
  - poté pokračujte v užívání léku jako obvykle

**Jestliže si nejste jistý(á), co udělat, nebo jste zapomněl(a) užít více než jednu dávku**, poradte 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 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:
  - 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 terčíky (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.

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 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.

### **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**

systemu 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 apixabanum. Jedna tableta obsahuje apixabanum 5 mg.
- 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.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polsko

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

#### **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: <http://www.ema.europa.eu/>.