

Poltixa, 2,5 mg (Apixabanum). **Skład i postać:** Każda tabletkowa powlekana zawiera 2,5 mg apiksabanu (Apixabanum). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza. Każda tabletkowa powlekana zawiera 0,84 mg laktozy. Tabletkowa powlekana. Okrągłe, obustronnie wypukłe, jasnożółte tabletki powlekane, o średnicy 5,9/6,3 mm. **Wskazania:** Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (ang. transient ischaemic attack, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie. Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ): po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. Zalecana dawka apiksabanu to 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Pierwszą dawkę należy zażyć 12-24 godziny po zabiegu chirurgicznym. Decydując o czasie podania produktu po zabiegu chirurgicznym lekarze mogą rozważyć potencjalne korzyści wcześniejszej antykoagulacji w celu zapobiegania epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak również ryzyka związane z krwawieniem pooperacyjnym. Pacjenci po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego. Zalecany czas trwania leczenia wynosi od 32 do 38 dni. Pacjenci po zabiegu chirurgicznym stawu kolanowego. Zalecany czas trwania leczenia wynosi od 10 do 14 dni. Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf). Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Zmniejszenie dawki. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować długoterminowo. Leczenie ZŻG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP. Zalecana dawka apiksabanu do leczenia ostrej ZŻG i leczenia ZP wynosi 10 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi, medycznymi wytycznymi, krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie). Zalecana dawka apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innego leku przeciwzakrzepowego, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę, jak wskazano w Opisie 1 (poniżej). Zalecane dawkowanie (leczenie ZŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP). Leczenie ZŻG i ZP; Schemat dawkowania: 10 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni; maksymalna dawka dobową – 20 mg następnie 5 mg dwa razy na dobę – maksymalna dawka dobową 10 mg. Zapobieganie nawrotowej ZŻG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia ZŻG i ZP. Schemat dawkowania: 2,5 mg dwa razy na dobę; maksymalna dawka dobową – 5 mg. Należy indywidualnie dostosować okres całego leczenia po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia. Pominięcie dawki. W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć produkt leczniczy Poltixa bezzwłocznie, a następnie kontynuować jego przyjmowanie jak poprzednio, dwa razy na dobę. Zmiana leczenia. Zmianę leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt leczniczy Poltixa (i odwrotnie) można przeprowadzić przy kolejnej planowej dawce. Nie należy podawać jednocześnie tych produktów leczniczych. Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt leczniczy Poltixa. U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na produkt leczniczy Poltixa należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Poltixa, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie < 2 . Zmiana leczenia z produktu leczniczego Poltixa na VKA. W przypadku zmiany leczenia z produktu leczniczego Poltixa na VKA, produkt leczniczy Poltixa należy nadal podawać pacjentom przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania produktu leczniczego Poltixa i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu leczniczego Poltixa. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Poltixa i VKA należy kontynuować do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie ≥ 2 . Pacjenci w podeszłym wieku. Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego oraz leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP — nie ma konieczności dostosowywania dawki. Niezastawkowe migotanie przedsionków — nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki. Zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obowiązują następujące zalecenia: w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP nie ma potrzeby dostosowywania dawki; w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg, należy zmniejszyć dawkę według wytycznych podanych powyżej. Przy braku innych kryteriów wymagających zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała) nie ma potrzeby dostosowywania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) obowiązują następujące zalecenia: w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością; w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę. Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów. Zaburzenia czynności wątroby. Produkt leczniczy Poltixa jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Poltixa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Poltixa może być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh). Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych - aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginowej (AspAT) $> 2 \times$ GGN lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu leczniczego Poltixa w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Poltixa należy wykonać badania czynnościowe wątroby. Masa ciała. Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego oraz leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAf) - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki. Płęć. Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Pacjenci w podeszłym wieku. Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego oraz leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAf) - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki. Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej (NVAf). Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej mogą kontynuować leczenie apiksabanem. Pacjenci poddawani kardiowersji. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf),

którzy wymagają wykonania kardiowersji, można rozpocząć lub kontynuować leczenie apiksabanem. U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwzakrzepowych, przed wykonaniem kardiowersji należy rozważyć wykluczenie skrzepliny w lewym przedsionku z zastosowaniem jednej z metod obrazowania diagnostycznego [np. echokardiografii przezprzełykowej (TEE, ang. transesophageal echocardiography) lub tomografii komputerowej (TK)], zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania. Pacjentom rozpoczynającym leczenie apiksabanem przed wykonaniem kardiowersji należy podawać 5 mg apiksabanu dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek), aby zapewnić odpowiedni poziom antykoagulacji. Jeśli pacjent spełnia kryteria zmniejszenia dawki, należy ją zmniejszyć do 2,5 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek). Jeśli kardiowersja stanie się konieczna, zanim możliwe będzie podanie 5 dawek apiksabanu, należy wówczas zastosować dawkę nasycającą 10 mg, a następnie lek podawać w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów spełniających kryteria zmniejszenia dawki należy zastosować dawkę nasycającą 5 mg, a następnie lek podawać w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę nasycającą należy podać co najmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji. U wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji, przed jej wykonaniem należy uzyskać potwierdzenie, że pacjent przyjmował apiksaban zgodnie z zaleceniami. Decyzje o rozpoczęciu leczenia apiksabanem i czasie jego trwania należy podejmować w oparciu o zawarte w wytycznych zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji. Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) i/lub poddani przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary intervention, PCI) Doświadczenia dotyczące stosowania apiksabanu w dawce zalecanej dla pacjentów z NVAF w skojarzeniu z lekami przeciwkrwotocznymi u pacjentów z OZW i/lub poddanych PCI po osiągnięciu hemostazy są ograniczone. Dzieci i młodzież. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Poltixa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak danych. Sposób podawania. Podanie doustne. Produkt leczniczy Poltixa należy przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wodą. W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki produktu leczniczego Poltixa i sporządzić zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze glukozy (G5W), lub w soku jabłkowym bądź wymieszać z musem jabłkowym i podać natychmiast doustnie. Ewentualnie tabletki produktu leczniczego Poltixa można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub G5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Rozkruszone tabletki produktu leczniczego Poltixa pozostają stabilne w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym przez maksymalnie 4 godziny. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne, istotne klinicznie krwawienie. Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia. Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi czynnik ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia. Może obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przeżyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przeżyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyń lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu. Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego oraz sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta albo gdy UFH jest poddawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanej z powodu migotania przedsionków. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Ryzyko krwawienia. Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Poltixa ze względu na objawy krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności po zastosowaniu produktu leczniczego Poltixa w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie produktu leczniczego Poltixa. Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny. Dostępny jest lek odwracający działanie apiksabanu skierowane przeciw czynnikowi Xa. Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Poltixa z lekami przeciwkrwotocznymi zwiększa ryzyko krwawienia. Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy. Po zabiegach chirurgicznych nie zaleca się stosowania innych inhibitorów agregacji płytek krwi jednocześnie z produktem leczniczym Poltixa. U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym stosowanie pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwkrwotocznej należy przeprowadzić szczegółową ocenę potencjalnych korzyści w kontekście możliwych zagrożeń przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i produktu leczniczego Poltixa. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zwiększało ryzyko poważnego krwawienia podczas stosowania apiksabanu z 1,8% w skali roku do 3,4% w skali roku, jak też zwiększało ryzyko krwawienia podczas stosowania warfaryny z 2,7% do 4,6% w skali roku. W tym badaniu klinicznym jedynie ograniczona liczba pacjentów (2,1%) stosowała równocześnie podwójną terapię przeciwkrwotoczną. Badanie kliniczne obejmowało pacjentów z migotaniem przedsionków oraz OZW i/lub poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary interventions, PCI), u których planowany okres leczenia inhibitorem P2Y₁₂, w skojarzeniu z ASA albo bez jednoczesnego podawania ASA, oraz doustnym lekiem przeciwzakrzepowym [apiksabanem lub antagonistami witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA)] wynosił 6 miesięcy. Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie ASA u pacjentów leczonych apiksabanem zwiększa ryzyko dużego krwawienia zdefiniowanego według kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) lub krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże (ang. clinically relevant non-major, CRNM) z 16,4% do 33,1% w skali roku. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka po ostrym zespole wieńcowym bez migotania przedsionków, u których występowało wiele chorób współistniejących dotyczących serca oraz innych układów i którzy otrzymywali ASA lub skojarzenie ASA z kłopotogrelem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia spełniającego kryteria ISTH (Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy) wśród pacjentów otrzymujących apiksaban (5,13% w skali roku) w porównaniu z placebo (2,04% w skali roku). Stosowanie produktów trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego. Doświadczenia ze stosowaniem produktów trombolitycznych w celu leczenia ostrego udaru niedokrwiennego u pacjentów otrzymujących apiksaban są bardzo ograniczone. Pacjenci z protezami zastawek serca. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Poltixa u pacjentów z protezami zastawek serca, z lub bez migotania przedsionków. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Poltixa w tym stanie. Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym. Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak apiksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko P2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii

antagonistami witaminy K. Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne. Produkt leczniczy Poltixa należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym umiarkowanym lub wysokim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości krwawienia istotnego klinicznie lub w których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne. Produkt leczniczy Poltixa należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym niskim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji bądź będzie łatwe do opanowania. Jeżeli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, wówczas należy zachować ostrożność i brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu. Stosowanie produktu leczniczego Poltixa należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę. U pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków nie ma konieczności przerywania leczenia produktem leczniczym Poltixa. Tymczasowe przerwanie stosowania leku. Odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym także produktu leczniczego Poltixa, z powodu aktywnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na podwyższone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania produktu leczniczego Poltixa z dowolnego powodu, leczenie należy wznowić możliwie jak najszybciej. Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe. Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego, pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych są narażeni na ryzyko wystąpienia krwiaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego porażenia. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika nadtwardówkowego lub jednocześnie stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. Stałe cewniki nadtwardówkowe lub dokanałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Poltixa. Pourazowe lub wielokrotne nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe może także zwiększać takie ryzyko. Pacjentów należy często kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń neurologicznych (np. drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych niezbędne jest pilne postawienie rozpoznania i pilne leczenie. Przed zastosowaniem interwencji centralnej, lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane z taką interwencją u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów, którzy mają otrzymywać leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce zakrzepów. Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem apiksabanu u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym. Jeżeli istnieje taka potrzeba i w oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki produktu, między podaniem ostatniej dawki apiksabanu a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20-30 godzin (tj. 2 x okres półtrwania leku). Przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę produktu. Następną dawkę apiksabanu można podać nie wcześniej niż po upływie 5 godzin od usunięcia cewnika. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych przeciwkrzepliwych produktów leczniczych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu apiksabanu w obecności blokady centralnej. Pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej. Ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych, produkt leczniczy Poltixa nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii. Pacjenci z czynną chorobą nowotworową. Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być narażeni na wysokie ryzyko zarówno żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia. Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów z chorobą nowotworową, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek. Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu we krwi są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min). W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę. Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów. Pacjenci w podeszłym wieku. Wraz z wiekiem może zwiększać się ryzyko wystąpienia krwotoku. Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Poltixa z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia. Masa ciała. Mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Poltixa jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Poltixa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Poltixa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh). Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych ALAT/AspAT $> 2 \times$ GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN, zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym produkt leczniczy Poltixa należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Poltixa należy wykonać badania czynności wątroby. Interakcje z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P (P-gp). Stosowanie produktu leczniczego Poltixa nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie układowymi silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Wymienione produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie lub więcej w obecności dodatkowych czynników, które zwiększają ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek). Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp. Równoczesne stosowanie produktu leczniczego Poltixa z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o $\sim 50\%$. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano zmniejszoną skuteczność oraz zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 oraz P-gp w porównaniu do stosowania apiksabanu w monoterapii. U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia: apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP; nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ZZG i leczeniu ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona. Operacyjne leczenie złamania szyjki kości udowej. Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych operacyjnemu

leczeniu złamania szyjki kości udowej. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów. Parametry laboratoryjne. Zgodnie z oczekiwaniami, w świetle mechanizmu działania apiksabanu, lek ten wpływa na wyniki badań krzepnięcia [np. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)]. Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były małe i wykazywały wysoką zmienność. Informacje o substancjach pomocniczych. Produkt leczniczy Poltixa zawiera laktazę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Streszczenie profilu bezpieczeństwa. Bezpieczeństwo apiksabanu zostało sprawdzone w 7 badaniach klinicznych fazy III u ponad 21 000 pacjentów: u ponad 5 000 pacjentów w badaniach dotyczących zapobiegania żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAf) i u ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ŻŻG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ŻŻG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji przez 20 dni, 1,7 lat i 221 dni, odpowiednio. Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil działań niepożądanych wraz z częstością występowania według wskazania przedstawiono w Opisie 2) poniżej. W badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. W badaniach porównujących apiksaban z enoksaparyną ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 10%. W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAf) ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania poważnych krwawień wewnętrznych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku. W badaniach dotyczących leczenia ŻŻG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ŻŻG i ZP ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną oraz 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo. Opis działań niepożądanych. Opis 2 przedstawia działania niepożądane pogrupowane według działów klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) dla zapobiegania ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, niezastawkowego migotania przedsionków (NVAf) oraz leczenia ŻŻG i ZP, zapobiegania nawrotowej ŻŻG i ZP, odpowiednio. Opis 2: zestawienie działań niepożądanych. Opis 2: zestawienie działań niepożądanych/ Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego/ Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka/ Leczenie ŻŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP/. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość/Często/Często/Często; małopłytkowość/niezbyt często/ niezbyt często/ często/. Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja- rzadko/ niezbyt często/ niezbyt często/; świąd- niezbyt często/niezbyt często/ niezbyt często/*; obrzęk naczynioruchowy- częstość nieznana/częstość nieznana/ częstość nieznana/. Zaburzenia układu nerwowego: krwotok śródmózgowy[†]-/częstość nieznana/niezbyt często/rzadko/. Zaburzenia oka: krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)- /rzadko/ często/niezbyt często/. Zaburzenia naczyniowe: krwawienie, krwiak/często/często/często/; hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa) -/niezbyt często/często niezbyt często/; krwawienie wewnętrzne- /częstość nieznana/niezbyt często/częstość nieznana/rzadko/ rzadko/. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: krwawienie z nosa-/niezbyt często/często/często/; krwiotłucie-/rzadko/niezbyt często/niezbyt często/; krwawienie w obrębie układu oddechowego-/częstość nieznana/rzadko/ rzadko/. Zaburzenia żołądka i jelit: nudności-/często/często/często/; krwawienie z przewodu pokarmowego-/niezbyt często/często /często; krwawienie z żylaków odbytu-/częstość nieznana/niezbyt często/niezbyt często/; krwawienie z jamy ustnej-/częstość nieznana/niezbyt często/często/; krwawe stolce-/niezbyt często/ niezbyt często/ niezbyt często/; krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł-/rzadko/często/często/; krwawienie zaotrzewnowe-/częstość nieznana/rzadko/częstość nieznana/. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi-/ niezbyt często/niezbyt często/niezbyt często/; zwiększenie aktywności gamma- glutamylotransferazy-/niezbyt często/często/często/; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej-/niezbyt często/niezbyt często/często/. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka-/częstość nieznana/niezbyt często/często/; łysienie-/rzadko/niezbyt często/niezbyt często/; rumień wielopostaciowy-/częstość nieznana/bardzo rzadko/częstość nieznana/; zapalenie naczyń krwionośnych skóry-/częstość nieznana/częstość nieznana/częstość nieznana/. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: krwawienie w obrębie mięśni-/rzadko/rzadko/niezbyt często/. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: krwiomocz-/niezbyt często/często/często/. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego-/niezbyt często/niezbyt często/często/. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: krwawienie w miejscu podania leku-/częstość nieznana/niezbyt często/niezbyt często/. Badania diagnostyczne: dodatni wynik badania na krew utajoną-/częstość nieznana/niezbyt często/niezbyt często/. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: wylew podskórny-/często/często/często/; krwawienie pooperacyjne (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwawienie w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne-/niezbyt często/niezbyt często/niezbyt często/; krwawienie urazowe-/częstość nieznana/niezbyt często/niezbyt często/. [*] W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu. [†] Termin „krwotok śródmózgowy” odnosi się do wszelkich krwotoków śródczaszkowych lub wewnątrzrdzeniowych (na przykład udar krwotoczny mózgu, krwotok do skorupy mózgowia, krwotok do mózdzku, krwawienie dokomorowe lub krwotok podtwardówkowy). Zastosowaniu produktu leczniczego Poltixa może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub nasilenia krwawienia. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie nr 26490 wydane przez MZ. Lek

wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2022.05.12