

Nazwa produktu leczniczego: Vyselik 2,5 mg; 5 mg. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda kapsułka twarda zawiera odpowiednio 2,5 mg; 5 mg apiksabanu. **Postać farmaceutyczna:** Kapsułka, twarda. Kapsułka żelatynowa twarda, 15,9 x 5,8 mm, wypełniona białym lub prawie białym proszkiem. Vyselik 2,5 mg – kapsułka z białym korpusem i żółtym wieczkiem, Vyselik 5 mg - kapsułka z żółtym korpusem i wieczkiem.

Wskazania do stosowania: Vyselik 2,5 mg; 5 mg: Dorośli: 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 (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni). Dodatkowo Vyselik 2,5 mg: Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. Vyselik 2,5 mg; 5 mg: Dzieci i młodzież: Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat. **Dawkowanie i sposób podawania:** Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ): po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego u dorosłych: Zalecana dawka apiksabanu to 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Pierwszą dawkę należy zażyć 12-24 godziny po zabiegu chirurgicznym. Pacjenci po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego: zalecany czas trwania leczenia wynosi od 32 do 38 dni. Pacjenci po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu kolanowego: zalecany czas trwania leczenia wynosi od 10 do 14 dni. Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych 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 ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych: zalecana dawka apiksabanu do leczenia ostrej ZZG 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 ZZG i ZP wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZZG 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 tabeli poniżej

Tabela 1: Zalecane dawkowanie (leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP)

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Leczenie ZZG lub ZP	10 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni	20 mg
	następnie 5 mg dwa razy na dobę	10 mg
Zapobieganie nawrotowej ZZG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia ZZG lub ZP	2,5 mg dwa razy na dobę	5 mg

Należy indywidualnie dostosować okres całego leczenia po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży: leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach wstępnego, pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1 ChPL**). Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży oparte jest na dawkowaniu dostosowanym do masy ciała. Zalecaną dawkę apiksabanu u dzieci i młodzieży ważących ≥ 35 kg przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu ŻChZZ i zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży ważących ≥ 35 kilogramów (po początkowym pozajelitowym podaniu leków przeciwzakrzepowych)

	Dni 1–7	Dzień 8. i kolejne
--	---------	--------------------

Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
≥ 35	10 mg dwa razy na dobę	20 mg	5 mg dwa razy na dobę	10 mg

U dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg należy zastosować inne odpowiednie postacie farmaceutyczne produktów zawierających apiksaban – na przykład granulki w kapsułkach do otwarcia lub granulki powlekane w saszetkach. W oparciu o wytyczne dotyczące leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży czas trwania całego leczenia należy indywidualnie dostosować po starannym oszacowaniu stosunku korzyści z leczenia do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4 ChPL**). Pominięcie dawki u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży: pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami. Zmiana leczenia: zmianę leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt Vyselik (i odwrotnie) można przeprowadzić przy kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5 ChPL**). Nie należy podawać jednocześnie tych produktów leczniczych. Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt Vyselik - U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na produkt Vyselik należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu Vyselik, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie < 2. Zmiana leczenia z produktu Vyselik na VKA - w przypadku zmiany leczenia z produktu Vyselik na VKA, produkt Vyselik należy nadal podawać pacjentom przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania produktu Vyselik i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu Vyselik. Jednoczesne podawanie produktu Vyselik i VKA należy kontynuować do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie ≥ 2. Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży. Pacjenci w podeszłym wieku - Zapobieganie żylnej 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 (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL**). Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAf) — nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit „Zmniejszenie dawki” na początku punktu 4.2 ChPL**). Zaburzenia czynności nerek, Dorosli pacjenci: U dorosłych 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 (patrz punkt 5.2 ChPL**); w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 1,5 mg/dL (133 mikromole/L) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg, należy zmniejszyć dawkę (patrz podpunkt powyżej dotyczący zmniejszania dawki). Przy braku innych kryteriów wymagających zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała) nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2 ChPL**). U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 mL/min) obowiązują następujące zalecenia (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL**): 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 klirensem kreatyniny < 15 mL/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL**). Dzieci i młodzież W oparciu o dane dotyczące stosowania u pacjentów dorosłych i ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2 ChPL**) nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 ChPL**). Zaburzenia czynności wątroby Produkt Vyselik jest przeciwwskazany u dorosłych pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3 ChPL**). Nie zaleca się

stosowania produktu Vyselik u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL**). Produkt Vyselik 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 (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL**). Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych - aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> 2 \times$ GGN (górną granicę normy) lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu Vyselik w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL**). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vyselik należy wykonać badania czynnościowe wątroby. Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby. Masa ciała - zapobieganie żylnej 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 u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL**). Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAf) - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit „Zmniejszenie dawki” na początku punktu 4.2 ChPL**). Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała (patrz punkt 4.2 ChPL**). Płęć - nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2 ChPL**). Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej (NVAf) Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej mogą kontynuować leczenie apiksabanem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 ChPL**). Pacjenci poddawani kardiowersji - u dorosłych 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 (ang. *transesophageal echocardiography*, TEE) 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 (patrz punkt 5.1 ChPL**). Jeśli pacjent spełnia kryteria zmniejszenia dawki, dawkowanie apiksabanu należy zmniejszyć do 2,5 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek) (patrz punkty „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej). 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 (patrz punkty „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej) 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 (patrz punkt 5.1 ChPL**). 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 przeciwplatekowymi u pacjentów z OZW i/lub poddanych PCI po osiągnięciu hemostazy są ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL**). Dzieci i młodzież - nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vyselik u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ. Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u noworodków i w innych wskazaniach (patrz także punkt 5.1 ChPL**). W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Vyselik u noworodków, dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Vyselik u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej. Aktualne dane dotyczące profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej przedstawiono w punkcie 5.1 ChPL**, ale brak jest zaleceń dotyczących

dawkowania. Sposób podawania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży - podanie doustne. Vyselik należy przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wodą. Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych twardych kapsulek, kapsułkę twardą Vyselik można otworzyć i z jej zawartości sporządzić zawiesinę z wodą, 5% roztworem glukozy lub z sokiem jabłkowym bądź wymieszać z musem jabłkowym i podać natychmiast doustnie. Alternatywnie, z zawartości kapsułki twardej można sporządzić zawiesinę w 60 mL wody lub 5% roztworu glukozy w wodzie (G5W) i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo-żołądkowy o rozmiarze CH8 lub większym (patrz punkt 5.2 ChPL**). Po podaniu mieszaniny zgłębnik nosowo-żołądkowy należy przepłukać wodą. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL**, Czynne, istotne klinicznie krwawienie, choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2 ChPL**), zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi czynnik ryzyka wystąpienia dużego 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 przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczego-żylnego, tętniaki naczyniowe 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 eteksylian, itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2 ChPL**), sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta, albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL**).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Ryzyko krwawienia: tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących apiksaban ze względu na objawy krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności po zastosowaniu apiksabanu w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie apiksabanu (patrz punkty 4.8 i 4.9 ChPL**). 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 (patrz punkt 5.1 ChPL**). Dla dorosłych dostępny jest swoisty antagonizujący lek (andeksanet alfa) odwracający działanie farmakodynamiczne apiksabanu. Nie ustalono jednak jego skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie koncentratów kompleksu protrombiny (ang. *prothrombin complex concentrate*, PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktów zawierających 4- czynnikowe PCC w celu zahamowania krwawienia u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban. Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę: ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL**). Jednoczesne stosowanie apiksabanu z lekami przeciw płytkowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5 ChPL**). 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 apiksabanem (patrz punkt 4.5 ChPL**). U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym stosowanie pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwpłytkowej należy przeprowadzić szczegółową ocenę potencjalnych korzyści w kontekście możliwych zagrożeń przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i apiksabanu. W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zwiększało ryzyko dużego 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 przeciwplatekową (patrz punkt 5.1 ChPL**). 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 (patrz punkt 5.1 ChPL**). 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 kłopotogrem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia dużego krwawienia spełniającego kryteria ISTH wśród pacjentów otrzymujących apiksaban (5,13% w skali roku) w porównaniu z placebo (2,04% w skali roku). W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę. Stosowanie produktów trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego: doświadczenia ze stosowaniem produktów trombolitycznych w celu leczenia ostrego udaru niedokrwinnego u pacjentów otrzymujących apiksaban są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.5 ChPL**). Pacjenci z protezami zastawek serca: nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, z lub bez migotania przedsionków. Z tego względu nie zaleca się stosowania apiksabanu w tym stanie. Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z protezami zastawek serca, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej populacji pacjentów. 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 toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 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: apiksaban 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. Apiksaban 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 apiksabanu należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę (w odniesieniu do kardiowersji patrz punkt 4.2 ChPL**). U pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków nie ma konieczności przerywania leczenia apiksabanem (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5 ChPL**). Tymczasowe przerwanie stosowania leku: odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym także apiksabanu, 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 apiksabanu 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 nadtworówkowego, 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 apiksabanu. 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. Brak dostępnych danych dotyczących czasu założenia lub usunięcia cewnika centralnego u dzieci i młodzieży przyjmujących apiksaban. W takich przypadkach należy zaprzestać stosowania apiksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego. 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, apiksaban 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 (patrz również punkt 4.3 ChPL**). Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: *Dorośli pacjenci:* 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 leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL**). 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 (patrz punkt 4.2 ChPL**). 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 (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL**). *Dzieci i młodzież:* nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie należy podawać tego produktu tym pacjentom (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL**). Pacjenci w podeszłym wieku: wraz z wiekiem może zwiększać się ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2 ChPL**). Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia. Masa ciała: u dorosłych, mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2 ChPL**). Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: apiksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3 ChPL**). Nie zaleca się stosowania produktu Vyselik u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL**). Produkt Vyselik należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2

i 5.2 ChPL**). Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych AlAT/AspAT > 2 x GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5$ x GGN, zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym apiksaban należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2 ChPL**). Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby. Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby. Interakcje z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P (P-gp): stosowanie apiksabanu 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 (patrz punkt 4.5 ChPL**) lub więcej w obecności dodatkowych czynników, które zwiększają ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek). Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5 ChPL**). Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp: równoczesne stosowanie apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o ~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 (patrz punkt 4.5 ChPL**): apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP; nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ŻŻG i leczeniu ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5 ChPL**). 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 (patrz punkt 5.1 ChPL**). Informacje o substancjach pomocniczych: Sód: ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane**: U dorosłych bezpieczeństwo apiksabanu zostało sprawdzone w 7 badaniach klinicznych fazy III. Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak. 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 dużych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbyticy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania dużych krwawień wewnątrzgałkowych 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 (patrz punkt 5.1 ChPL**). Profil działań niepożądanych wraz z częstością występowania według wskazania przedstawiono w Tabeli 3 ChPL**. **Klasyfikacja układów i narządów/ 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 u**

pacjentów dorosłych/Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość-/często/często/często/często; małopłytkowość-/niezbyt często/ niezbyt często/ często/ często. Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja-/rzadko/ niezbyt często/ niezbyt często/często[‡]; świad- /niezbyt często/niezbyt często/niezbyt często[*]/często; obrzęk naczyńioruchowy- /częstość nieznana/częstość nieznana/ częstość nieznana/ częstość nieznana. Zaburzenia układu nerwowego: krwotok śródmózgowy[†]-/częstość nieznana/ niezbyt często / rzadko / częstość nieznana. Zaburzenia oka: krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)-/rzadko/ często/niezbyt często/częstość nieznana. Zaburzenia naczyńiowe: krwawienie, krwiatek-/często/często/często; hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa-/niezbyt często/często/niezbyt często/często; krwawienie wewnętrzbrzusze-/częstość nieznana/niezbyt często/częstość nieznana/ częstość nieznana. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: krwawienie z nosa-/niezbyt często/często/ często/bardzo często; krwiopłucie-/rzadko/niezbyt często/niezbyt często/ częstość nieznana; krwawienie w obrębie układu oddechowego-/częstość nieznana/ rzadko/ rzadko/ częstość nieznana. Zaburzenia żołądka i jelit: nudności-/często/często/często/często; krwawienie z przewodu pokarmowego-/niezbyt często/często /często/częstość nieznana; krwawienie z żyłaków odbytu-/częstość nieznana/niezbyt często/niezbyt często/częstość nieznana; krwawienie z jamy ustnej-/częstość nieznana/niezbyt często/często/częstość nieznana; krwawe stolce-/niezbyt często/niezbyt często/niezbyt często/często; krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł-/rzadko/ często/ często/często; krwawienie zaotrzewnowe-/częstość nieznana/rzadko/częstość nieznana/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/często/często/często; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy-/niezbyt często/ często/często/częstość nieznana; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej-/niezbyt często/ niezbyt często/często/często. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka-/częstość nieznana/ niezbyt często/często/często; łysienie-/rzadko/niezbyt często /niezbyt często/często; rumień wielopostaciowy-/częstość nieznana/bardzo rzadko/częstość nieznana/częstość nieznana; zapalenie naczyń krwionośnych skóry-/częstość nieznana/częstość nieznana/częstość nieznana/częstość nieznana. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: krwawienie w obrębie mięśni-/rzadko/ rzadko/niezbyt często/częstość nieznana. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: krwiomocz-/niezbyt często/często/często/często. Nefropatia związana z antykoagulantami: częstość nieznana/częstość nieznana/częstość nieznana/częstość nieznana. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego-/niezbyt często/niezbyt często/często/bardzo często[§]. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: krwawienie w miejscu podania leku-/częstość nieznana/niezbyt często/niezbyt często/częstość nieznana. Badania diagnostyczne: dodatni wynik badania na krew utajoną-/częstość nieznana/niezbyt często/niezbyt często/częstość nieznana. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: wylew podskórny-/często/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/często; krwawienie urazowe-/częstość nieznana/niezbyt często/niezbyt często/częstość nieznana. [*] w badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świadku. † 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). ‡ Obejmuje to reakcję anafilaktyczną, nadwrażliwość na leki i nadwrażliwość. § Obejmuje obfite krwawienie miesięczkowe, krwawienie międzymiesięczkowe i krwotok z pochwy. Zastosowaniu apiksabanu 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 (patrz punkty 4.4. i 5.1 ChPL^{**}). Dzieci i młodzież: profil bezpieczeństwa apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat był podobny do tego u dorosłych i był na ogół spójny w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy. U dzieci i młodzieży: krwawienie z nosa (bardzo często), nieprawidłowe krwawienie z pochwy (bardzo często), nadwrażliwość i anafilaksja (często), świad

(często), hipotensja (często), hematochezja (często), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (często), łysienie (często) i krwawienie pooperacyjne (często), były zgłaszane częściej niż u dorosłych leczonych apiksabanem, ale w tej samej kategorii częstości, co u dzieci i młodzieży w grupie leczonej standardowo; jedyny wyjątek stanowiło nieprawidłowe krwawienie z pochwy, które zgłaszano z częstością występowania „często” w grupie leczonej standardowo. We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem jednego, u dzieci i młodzieży poddawanych jednocześnie chemioterapii z powodu nowotworu złośliwego zgłoszono zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Przedawkowanie: Przedawkowanie apiksabanu może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej, przetoczenia świeżo mrożonego osocza lub podawania leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa (patrz punkt 4.4 ChPL**). W kontrolowanych badaniach klinicznych apiksaban podawany doustnie zdrowym osobom dorosłym w dawkach do 50 mg na dobę przez 3-7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie wywierał klinicznie istotnych reakcji niepożądanych. U zdrowych osób dorosłych podanie węgla aktywnego 2 i 6 godzin po spożyciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszało średnią wartość AUC apiksabanu o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na wartość C_{max} . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny oraz 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywny odpowiednio 2 i 6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Zatem podanie węgla aktywnego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu. W sytuacjach, w których niezbędne jest odwrócenie efektu przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dla dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa) (patrz punkt 4.4 ChPL**). Można także rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych apiksabanu ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Jednakże nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano apiksaban. Obecnie nie ma doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę zmodyfikować w oparciu o stopień zmniejszenia krwawienia. Nie określono swoistego antagonistującego leku (andeksanet alfa) odwracającego działanie farmakodynamiczne apiksabanu u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego dla andeksanetu alfa). Można również rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie PCC lub rekombinowanego czynnika VIIa. W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku dużego krwawienia należy rozważyć konsultację eksperta w dziedzinie krzepnięcia krwi.

Podmiot odpowiedzialny: Celon Pharma S.A. ul. Ogrodowa 2A, Kielcin 05-092 Łomianki. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie.

Informacja medyczna: Celon Pharma S.A. ul. Ogrodowa 2A, Kielcin 05-092 Łomianki tel.: (22) 75-15-933, e-mail: info@celonpharma.com.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Vyselik, 2,5 mg, kapsułki, twarde Pozwolenie nr 29583; Vyselik, 5 mg, kapsułki, twarde Pozwolenie nr 29584 wydane przez Prezesa URPLW MiPB.

Kategoria dostępności: Lek wydawany na receptę. **Lek refundowany.** **Cena urzędowa detaliczna:** Vyselik, 2,5mg/20 kaps.: 11,69 PLN; Vyselik, 2,5mg/60 kaps.: 32,04 PLN; Vyselik, 5mg/60 kaps.: 60,17 PLN.

Maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta: Vyselik, 2,5mg/20 kaps. 4,27 PLN; Vyselik, 2,5mg/60 kaps.: 10,06 PLN; Vyselik, 5mg/60 kaps. 16,61 PLN. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026.*

**ChPL-Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyselik

