Tento dokument představuje schválené informace o přípravku Eliquis, přičemž jsou sledovány změny, ke kterým došlo od předchozího postupu a které mají vliv na informace o přípravku (EMEA/H/C/002148/X/0089/G).

Další informace naleznete na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eliquis>

**PŘÍLOHA I**

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Eliquis 2,5 mg potahované tablety

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg apixabanu.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta)

Žluté, kulaté tablety (o průměru 6 mm) s vyraženým 893 na jedné straně a 2½ na druhé straně.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Dospělí

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

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

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

Pediatrická populace

Léčba žilního tromboembolismu (venous thromboembolism – VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let.

* 1. **Dávkování a způsob podání**

Dávkování

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

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

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

*Pacienti po náhradě kyčelního kloubu:*

Doporučená délka léčby je 32 až 38 dnů.

*Pacienti po náhradě kolenního kloubu:*

Doporučená délka léčby je 10 až 14 dnů.

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

Doporučená dávka apixabanu je 5 mg perorálně 2x denně.

*Snížení dávky*

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

Léčba má být dlouhodobá.

*Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurence DVT a PE (VTEt) u dospělých*

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

Doporučená dávka apixabanu pro prevenci rekurence DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálně 2x denně. Je-li prevence rekurence DVT a PE indikována, má se dávka 2,5 mg 2x denně nasadit po dokončení šestiměsíční léčby apixabanem v dávce 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 dnů | 20 mg |
| poté 5 mg 2x denně | 10 mg |
| Prevence rekurence DVT a/nebo PE po dokončení 6 měsíců léčby DVT nebo PE | 2,5 mg 2x denně | 5 mg |

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

*Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů*

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

Dávkování apixabanu u pediatrických pacientů závisí na tělesné hmotnosti pacienta. Doporučená dávka apixabanu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 35 kg je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2: Doporučená dávka pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností** ≥**35** **kg**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1.–7. den | | 8. den a dále | |
| Tělesná hmotnost (kg) | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka |
| ≥ 35 | 10 mg 2x denně | 20 mg | 5 mg 2x denně | 10 mg |

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností < 35 kg nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku pro Eliquis granule v tobolce k otevření a Eliquis obalené granule v sáčku.

Na základě pokynů pro léčbu VTE musí být celkové trvání léčby upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4).

*Vynechaná dávka u dospělých a pediatrických pacientů*

Vynechaná ranní dávka se má užít okamžitě, když si toho pacient všimne, a může být užita společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít pouze ten samý večer, pacient nemá užívat dvě dávky následující ráno. Pacient má následující den pokračovat v užívání doporučené pravidelné dávky 2x denně.

*Převedení léčby*

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek Eliquis (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 Eliquis*

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

*Převedení z přípravku Eliquis na léčbu VKA*

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

*Starší pacienti*

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

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

*Porucha funkce ledvin*

*Dospělí pacienti*

U dospělých pacientů s lehkou 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 rekurence 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l) spojenou s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg, je snížení dávky nezbytné (viz výše uvedený bod týkající se Snížení dávky). Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věk, tělesná hmotnost) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

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

* pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurence 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, a to 2,5 mg 2x denně.

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

*Pediatrická populace*

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

*Porucha funkce jater*

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

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

Přípravek se má používat s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugha). U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT) / aspartátaminotransferázy (AST) > 2x ULN nebo celkovým bilirubinem ≥ 1,5x ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Eliquis užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Eliquis mají být provedeny testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

*Tělesná hmotnost*

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

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

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu fixní dávky podle úrovně tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

*Pohlaví*

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2)

*Pacienti podstupující katetrizační ablaci (NVAF)*

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

*Pacienti podstupující kardioverzi*

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

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

U pacientů, kteří zahajují léčbu apixabanem, je třeba před kardioverzí podávat dávku 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 dávkou 5 mg 2x denně. Pokud pacient splňuje kritéria pro snížení dávky, dávkovací režim se změní na 5mg jednorázovou nasycovací dávku následovanou dávkou 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 Eliquis u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let nebyly stanoveny v jiných indikacích než léčba VTE a prevence rekurence VTE. U novorozenců a pro jiné indikace nejsou dostupné žádné údaje (viz také bod 5.1). Použití přípravku Eliquis u novorozenců a u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let v jiných indikacích než léčba VTE a prevence rekurence VTE se tudíž nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Eliquis u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence tromboembolismu nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje o prevenci tromboembolických příhod jsou popsány v bodě 5.1, nelze však poskytnout žádné doporučení týkající se dávky.

Způsob podání u dospělých a pediatrických pacientů

Perorální podání.

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

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Eliquis 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). Tablety přípravku Eliquis lze též rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo G5W a ihned podat nazogastrickou sondou (viz bod 5.2).

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

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Riziko krvácení

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

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

Pro dospělé je k dispozici speciální reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující účinky apixabanu. Její bezpečnost a účinnost však nebyly u pediatrických pacientů stanoveny (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi mražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC k zástavě krvácení u jedinců, kterým byl podán apixaban.

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

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

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

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

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

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

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

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

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

Použití trombolytik k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

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

Pacienti s umělými srdečními chlopněmi

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

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s umělými srdečními chlopněmi a použití apixabanu se tudíž 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 má být vysazen nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení. To platí i pro výkony, 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 výkony, u nichž se očekává, že každé krvácení, které se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu, nebo bude snadno kontrolovatelné.

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

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

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

Dočasné přerušení

Přerušení podávání antikoagulancií, včetně apixabanu, kvůli aktivnímu krvácení, elektivní operaci nebo invazivním výkonům vystavuje pacienty zvýšenému riziku trombózy. Je třeba se vyhýbat 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 neuroaxiální anestezie (spinální/epidurální anestezie) nebo spinální/epidurální punkce, jsou pacienti léčení trombolytiky 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 katétrů nebo souběžné užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Zavedené epidurální nebo intratekální katétry 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 známkám a příznakům 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 výkonem má lékař zvážit potenciální benefit oproti riziku u pacientů na antikoagulanciích nebo u těch, kteří mají dostávat antikoagulancia kvůli tromboprofylaxi.

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

Nejsou dostupné žádné údaje o načasování umístění nebo odstranění neuroaxiálního katétru u pediatrických pacientů užívajících apixaban. V takových případech apixaban vysaďte a zvažte krátkodobé parenterální antikoagulans.

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 žilního tromboembolismu a krvácivých příhod. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům (také viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

*Dospělí pacienti*

Omezená klinická data ukazují zvýšenou koncentraci apixabanu v plazmě u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. V prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), léčbě DVT, léčbě PE a prevenci rekurence 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) ve spojení s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤  60 kg dostávat nižší dávku apixabanu, a to 2,5 mg 2x 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).

*Pediatričtí pacienti*

Pediatričtí pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli hodnoceni a proto se podání apixabanu nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Starší pacienti

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

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

Tělesná hmotnost

Nízká tělesná hmotnost (< 60 kg) může u dospělých 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 s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugha) (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů ALT/AST > 2x ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem ≥ 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.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

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

Použití apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni celkově podávanými silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, jako jsou například azolová antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol, 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).

U pediatrických pacientů, kteří současně dostávají systémovou léčbu silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, nejsou dostupné žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Interakce s induktory CYP3A4 a P-gp

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

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

- pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurence DVT a PE je třeba apixaban používat s opatrností;

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

U pediatrických pacientů, kteří současně dostávají systémovou léčbu silnými induktory CYP3A4 i P-gp, nejsou dostupné žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Operace zlomeniny v oblasti proximálního femuru

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

Laboratorní parametry

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

Informace o pomocných látkách

Přípravek Eliquis obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají 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“.

**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 Cmax apixabanu.

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

Očekává se, že léčivé látky, které se nepovažují za silné inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, (např. amiodaron, klarithromycin, diltiazem, flukonazol, naproxen, chinidin, verapamil) zvyšují plazmatické koncentrace apixabanu minimálně. Při současném podávání s látkami, které nejsou silnými inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, není nutná úprava dávky apixabanu. Například diltiazem (360 mg 1x denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4 a slabý inhibitor P-gp, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,3násobnému zvýšení Cmax. 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 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 rekurence DVT a PE má apixaban užívat s opatrností.

Apixaban se nedoporučuje pro léčbu DVT a PE u pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp, protože účinnost může být snížena (viz bod 4.4).

Antikoagulancia, inhibitory agregace destiček, SSRIs/SNRI a NSAID

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 katétru 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 apixabanu 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 Cmax apixabanu. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci destiček indukovanou kyselinou arachidonovou a žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení.

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

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

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

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 Cmax apixabanu o 15 % resp. 18 % nižší než při samostatném podání. Podání apixabanu 10 mg s famotidinem 40 mg nemělo žádný vliv na AUC nebo Cmax apixabanu.

Účinek apixabanu na jiné léčivé přípravky

*In vitro* studie apixabanu neprokázaly inhibiční účinek na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4 (IC50 > 45 μM) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 (IC50 > 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 Cmax digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P-gp.

*Naproxen*

Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a naproxenu (500 mg), běžně používaného NSAID, nemělo žádný vliv na AUC nebo Cmax naproxenu.

*Atenolol*

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

Aktivní uhlí

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

Pediatrická populace

Studie interakcí nebyly u pediatrických pacientů provedeny. Výše uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělé populace a u pediatrické populace mají být zohledněna upozornění v bodě 4.4.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

O použití apixabanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech 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 mateřského 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 na zvířatech, kterým byl podáván apixaban, neprokázaly vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

* 1. **Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost apixabanu u dospělých 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 dnů, 1,7 roku a 221 dnů (v uvedeném pořadí) (viz bod 5.1).

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

Ve studiích VTEp mělo nežádoucí účinky celkem 11 % pacientů léčených apixabanem v dávce 2,5 mg 2x 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 rekta) 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. 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené pod záhlavím jednotlivých tříd orgánových systémů a frekvencí s použitím následujících kategorií: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit) u dospělých pacientů pro VTEp, NVAF a VTEt a u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do < 18 let pro VTEt a prevenci rekurence VTE.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených v tabulce 3 pro pediatrické pacienty jsou odvozeny ze studie CV185325, ve které pacienti dostávali apixaban k léčbě VTE a prevenci rekurence VTE.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky v tabulce**

| **Třídy orgánových systémů** | **Prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp)** | **Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)** | **Léčba DVT a PE, a prevence rekurence DVT a PE (VTEt) u dospělých pacientů** | **Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Poruchy krve a lymfatického systému* | | | | |
| Anemie | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Trombocytopenie | Méně časté | Méně časté | Časté | Časté |
| *Poruchy imunitního systému* | | | | |
| Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe | Vzácné | Méně časté | Méně časté | Časté‡ |
| Pruritus | Méně časté | Méně časté | Méně časté\* | Časté |
| Angioedém | Není známo | Není známo | Není známo | Není známo |
| *Poruchy nervového systému* | | | | |
| Mozkové krvácení† | Není známo | Méně časté | Vzácné | Není známo |
| *Poruchy oka* | | | | |
| Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení) | Vzácné | Časté | Méně časté | Není známo |
| *Cévní poruchy* | | | | |
| Krvácení, hematom | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Hypotenze (včetně procedurální hypotenze) | Méně časté | Časté | Méně časté | Časté |
| Intraabdominální krvácení | Není známo | Méně časté | Není známo | Není známo |
| *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy* | | | | |
| Epistaxe | Méně časté | Časté | Časté | Velmi časté |
| Hemoptýza | Vzácné | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Krvácení do dýchacího traktu | Není známo | Vzácné | Vzácné | Není známo |
| *Gastrointestinální poruchy* | | | | |
| Nauzea | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Gastrointestinální krvácení | Méně časté | Časté | Časté | Není známo |
| Krvácení z hemoroidů | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Krvácení z úst | Není známo | Méně časté | Časté | Není známo |
| Hematochezie | Méně časté | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Rektální krvácení, krvácení z dásní | Vzácné | Časté | Časté | Časté |
| Retroperitoneální krvácení | Není známo | Vzácné | Není známo | Není známo |
| *Poruchy jater a žlučových cest* | | | | |
| Abnormální funkční jaterní test, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi | Méně časté | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy | Méně časté | Časté | Časté | Není známo |
| Zvýšená hladina alaninaminotransferázy | Méně časté | Méně časté | Časté | Časté |
| *Poruchy kůže a podkožní tkáně* | | | | |
| Kožní vyrážka | Není známo | Méně časté | Časté | Časté |
| Alopecie | Vzácné | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Erythema multiforme | Není známo | Velmi vzácné | Není známo | Není známo |
| Kožní vaskulitida | Není známo | Není známo | Není známo | Není známo |
| *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně* | | | | |
| Svalové krvácení | Vzácné | Vzácné | Méně časté | Není známo |
| *Poruchy ledvin a močových cest* | | | | |
| Hematurie | Méně časté | Časté | Časté | Časté |
| Antikoagulancii indukovaná nefropatie | Není známo | Není známo | Není známo | Není známo | |
| *Poruchy reprodukčního systému a prsu* | | | | |
| Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení | Méně časté | Méně časté | Časté | Velmi časté§ |
| *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace* | | | | |
| Krvácení v místě aplikace | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| *Vyšetření* | | | | |
| Pozitivní okultní krvácení | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| *Poranění, otravy a procedurální komplikace* | | | | |
| Kontuze | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Krvácení po výkonu (včetně hematomu po výkonu, krvácení z rány, hematomu v místě cévního vpichu a krvácení v místě katétru), sekrece z rány, krvácení v místě incize (včetně hematomu v místě incize), operační krvácení | Méně časté | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Traumatické krvácení | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |

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

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

‡Zahrnuje anafylaktickou reakci, lékovou hypersenzitivitu a hypersenzitivitu.

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost apixabanu byla studována v 1 klinické studii fáze I a 3 klinických studiích fáze II/III zahrnujících 970 pacientů. Z nich dostalo 568 pacientů jednu nebo více dávek apixabanu s průměrnou celkovou expozicí 1 den, 24 dnů, 331 dnů resp. 80 dnů (viz bod 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabanu ve formě vhodné pro jejich věk, upravené podle tělesné hmotnosti.

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

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

U pediatrických pacientů byly ve srovnání s dospělými léčenými apixabanem častěji hlášeny epistaxe (velmi časté), abnormální vaginální krvácení (velmi časté), hypersenzitivita a anafylaxe (časté), pruritus (časté), hypotenze (časté), hematochezie (časté), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (časté), alopecie (časté) a krvácení po výkonu (časté), ale ve stejné kategorii frekvence jako u pediatrických pacientů v rameni se standardní léčbou (SOC); jedinou výjimkou bylo abnormální vaginální krvácení, které bylo v rameni se SOC hlášeno jako časté. Ve všech případech kromě jednoho byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz u pediatrických pacientů, kteří současně dostávali chemoterapii pro základní malignitu.

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

* 1. **Předávkování**

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

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

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

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

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je pro dospělé k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (andexanet alfa) (viz bod 4.4). Také je možné zvážit podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků apixabanu, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž během 4 hodin od začátku 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.

Speciální reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamické účinky apixabanu není u pediatrické populace stanovena (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi mražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa.

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

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Apixaban také vykazuje anti-Factor Xa působení (AXA), které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních soupravách AXA, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických studií u dospělých jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu RotachromHeparin. Anti-Factor Xa působení je přímo lineárně závislé na plazmatické koncentraci apixabanu a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholové plazmatické koncentrace apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-Factor Xa aktivitou je přibližně lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu. Výsledky pediatrických studií s apixabanem naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA je konzistentní s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa.

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Studie apixabanu u pediatrické populace používaly stanovení STA® Liquid Anti-Xa Apixaban. Výsledky těchto studií naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a aktivitou anti-Factor Xa (AXA) je konzistentní s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa.

V úrovních tělesné hmotnosti 9 až ≥ 35 kg ve studii CV185155 byl geometrický průměr (%CV, Coefficient of Variation - koeficient variace) AXA min a AXA max v rozmezí 27,1 (22,2) ng/ml až 71,9 (17,3) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 30,3 (22) ng/ml a 80,8 (16,8) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 2,5 mg 2x denně.

V úrovních tělesné hmotnosti 6 až ≥ 35 kg ve studii CV185362 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 67,1 (30,2) ng/ml až 213 (41,7) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 71,3 (61,3) ng/ml a 230 (39,5) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

V úrovních tělesné hmotnosti 6 až ≥ 35 kg ve studii CV185325 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 47,1 (57,2) ng/ml až 146 (40,2) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 50 (54,5) ng/ml a 144 (36,9) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozmezích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

Předpokládaná expozice v ustáleném stavu a aktivita proti faktoru Xa pro pediatrické studie naznačuje, že v celkové populaci bylo kolísání koncentrací apixabanu a AXA mezi maximálními a minimálními hodnotami v ustáleném stavu přibližně 3násobné (min, max: 2,65–3,22).

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 v dávce 2,5 mg perorálně 2x denně (4236 pacientů) nebo enoxaparin v dávce 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 tělesnu hmotností (≤ 60 kg), 1495 pacientů (743 ve skupině s apixabanem) s BMI ≥ 33 kg/m2 a 415 pacientů (203 ve skupině s apixabanem) se středně těžkou poruchou funkce ledvin.

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

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

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

**Tabulka 5: Výsledky účinnosti z pivotních klinických hodnocení fáze III**

| **Klinické hodnocení** | **ADVANCE-3 (kyčel)** | | | **ADVANCE-2 (koleno)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Studijní léčba  Dávka  Trvání léčby | Apixaban  2,5 mg p.o.  2x denně  35 ± 3 d | Enoxaparin  40 mg s.c.  1x denně  35 ± 3 d | p-hodnota | Apixaban  2,5 mg p.o.  2x denně  12 ± 2 d | Enoxaparin  40 mg s.c.  1x denně  12 ± 2 d | p-hodnota |
| Celková VTE/úmrtí ze všech příčin | | | | | | |
| Počet příhod/pacientů  Výskyt příhod | 27/1949  1,39 % | 74/1917  3,86 % | <0,0001 | 147/976  15,06 % | 243/997  24,37 % | <0,0001 |
| Relativní riziko  95% CI | 0,36  (0,22; 0,54) |  | 0,62  (0,51; 0,74) |  |
| Závažné VTE | | | | | | |
| Počet příhod/pacientů  Výskyt příhod | 10/2199  0,45 % | 25/2195  1,14 % | 0,0107 | 13/1195  1,09 % | 26/1199  2,17 % | 0,0373 |
| Relativní riziko  95% CI | 0,40  (0,15; 0,80) |  | 0,50  (0,26; 0,97) |  |

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

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

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

\*Kritéria pro všechna krvácení zahrnovala krvácení v místě chirurgického výkonu

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

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

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

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

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

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

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

*Studie ARISTOTLE*

Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18 201 dospělých pacientů randomizováno do dvojitě zaslepené léčby apixabanem v dávce 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), průměrná doba expozice pacientů studijní léčivé látce byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrné CHADS2 skóre činilo 2,1 a 18,9 % pacientů již prodělalo cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

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

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

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

U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem bylo střední procento doby v terapeutickém rozmezí (TTR; *time in therapeutic range*) (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 byl poměr rizik pro apixaban vs. warfarin 0,73 (95% CI, 0.38; 1,40).

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban**  **N = 9088**  **n (%/rok)** | **Warfarin**  **N = 9052**  **n (%/rok)** | **Poměr rizik**  **(95% CI)** | **p-hodnota** |
| Výsledky krvácení | | | | |
| Závažné\* | 327 (2,13) | 462 (3,09) | 0,69 (0,60; 0,80) | < 0,0001 |
| Fatální | 10 (0,06) | 37 (0,24) |  |  |
| Intrakraniální | 52 (0,33) | 122 (0,80) |  |  |
| Závažné + CRNM† | 613 (4,07) | 877 (6,01) | 0,68 (0,61; 0,75) | < 0,0001 |
| Všechny | 2356 (18,1) | 3060 (25,8) | 0,71 (0,68; 0,75) | < 0,0001 |
| Další ukazatele | | | | |
| Úmrtí ze všech příčin | 603 (3,52) | 669 (3,94) | 0,89 (0,80; 1,00) | 0,0465 |
| Infarkt myokardu | 90 (0,53) | 102 (0,61) | 0,88 (0,66; 1,17) |  |

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

† Nezávažné, ale klinicky významné

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

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

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

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

*Studie AVERROES*

Ve studii AVERROES bylo celkem 5598 dospělých pacientů, které zkoušející považovali za nevhodné pro VKA, randomizováno k léčbě apixabanem v dávce 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 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) nebo 324 mg (6,6 %) podle uvážení zkoušejícího. Pacienti byli vystaveni studijní léčivé látce po průměrnou dobu 14 měsíců. Průměrný věk byl 69,9 let, průměrné skóre CHADS2 bylo 2,0 a 13,6 % pacientů mělo předchozí cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

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

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

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

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

**Tabulka 9: Hlavní výsledky hodnocení účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban**  **N = 2807**  **n (%/rok)** | **ASA**  **N = 2791**  **n (%/rok)** | **Poměr rizik**  **(95% CI)** | **p-hodnota** |
| Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie\* | 51 (1,62) | 113 (3,63) | 0,45 (0,32; 0,62) | < 0,0001 |
| Cévní mozková příhoda |  |  |  |  |
| ischemická nebo nespecifikovaná | 43 (1,37) | 97 (3,11) | 0,44 (0,31; 0,63) |  |
| hemoragická | 6 (0,19) | 9 (0,28) | 0,67 (0,24; 1,88) |  |
| Systémová embolie | 2 (0,06) | 13 (0,41) | 0,15 (0,03; 0,68) |  |
| Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie, MI nebo úmrtí z vaskulárních příčin\*† | 132 (4,21) | 197 (6,35) | 0,66 (0,53; 0,83) | 0,003 |
| Infarkt myokardu | 24 (0,76) | 28 (0,89) | 0,86 (0,50; 1,48) |  |
| Úmrtí z vaskulárních příčin | 84 (2,65) | 96 (3,03) | 0,87 (0,65; 1,17) |  |
| Úmrtí ze všech příčin | 111 (3,51) | 140 (4,42) | 0,79 (0,62; 1,02) | 0,068 |

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

† Sekundární cílový parametr

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

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

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

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

† Nezávažné, ale klinicky významné

*Pacienti s NVAF a ACS a/nebo podstupující PCI*

Otevřené, randomizované, kontrolované hodnocení AUGUSTUS s uspořádáním 2 x 2 faktoriál zahrnovalo 4614 dospělých pacientů s NVAF, kteří měli ACS (43 %) a/nebo podstoupili PCI (56 %). Všichni pacienti dostávali základní terapii inhibitorem 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 v dávce 5 mg 2x denně (v dávce 2,5 mg 2x 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 (v dávce 81 mg 1x denně), nebo s placebem. Průměrný věk byl 69,9 let, 94 % randomizovaných pacientů mělo skóre CHA2DS2-VASc > 2 a 47 % mělo skóre HAS-BLED > 3. U pacientů randomizovaných do skupiny s VKA činil podíl doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2–3) 56 %, a to s 32 % doby pod hranicí INR 2 a 12 % nad hranicí INR 3.

Hlavním cílem hodnocení AUGUSTUS bylo vyhodnotit bezpečnost s primárním cílovým parametrem závažného krvácení nebo CRNM krvácení podle ISTH. Ve srovnání apixabanu s VKA se primární bezpečnostní cílový parametr závažného nebo CRNM krvácení v 6. měsíci vyskytl v rameni s apixabanem u 241 (10,5 %) pacientů a v rameni s VKA u 332 (14,7 %) pacientů (HR = 0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; p-hodnota [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 kvartilem TTR. Míra krvácení byla podobná mezi apixabanem a nejvyšším kvartilem 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; p-hodnota [oboustranný test] <0,0001).

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

Jiné účinky léčby byly vyhodnoceny jako sekundární cíle studie se složenými cílovými parametry.

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

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

*Pacienti podstupující kardioverzi*

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

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

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

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

*Léčba DVT, léčba PE and prevence rekurence DVT a PE (VTEt)*

Cílem klinického programu u dospělých (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 rekurence DVT a/nebo PE po 6 až 12 měsících antikoagulační léčby DVT a/nebo PE (AMPLIFY-EXT*).* Obě studie představovala randomizovaná, paralelní, dvojitě zaslepená, mezinárodní hodnocení u pacientů se symptomatickou proximální DVT nebo symptomatickou PE. Všechny klíčové cíle bezpečnosti a účinnosti byly posuzovány nezávislou komisí bez odslepení.

*Studie AMPLIFY*

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

U pacientů randomizovaných k warfarinu činil průměrný procentuální podíl času v terapeutickém rozmezí (INR 2,0 - 3,0) 60,9. Apixaban prokázal snížení rekurence symptomatické VTE nebo úmrtí souvisejících s VTE 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 rekurence symptomatické VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) nebo úmrtí souvisejícího s VTE (viz tabulka 11).

**Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY**

|  | Apixaban  N=2609  n (%) | Enoxaparin/Warfarin  N=2635  n (%) | Relativní riziko  (95% CI) |
| --- | --- | --- | --- |
| VTE nebo úmrtí související 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) |  |
| Úmrtí související s VTE | 12 (0,4) | 15 (0,6) |  |
| VTE nebo úmrtí ze všech příčin | 84 (3,2) | 104 (4,0) | 0,82 (0,61; 1,08) |
| VTE nebo úmrtí z KV příčin | 61 (2,3) | 77 (2,9) | 0,80 (0,57; 1,11) |
| VTE, úmrtí související 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% CI (0,17; 0,55), p-hodnota < 0,0001] (viz tabulka 12).

**Tabulka 12: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY**

|  | Apixaban  N=2676  n (%) | Enoxaparin/  Warfarin  N=2689  n (%) | Relativní riziko  (95% CI) |
| --- | --- | --- | --- |
| Závažné | 15 (0,6) | 49 (1,8) | 0,31 (0,17; 0,55) |
| Závažné + CRNM | 115 (4,3) | 261 (9,7) | 0,44 (0,36; 0,55) |
| Malé | 313 (11,7) | 505 (18,8) | 0,62 (0,54; 0,70) |
| Všechna | 402 (15,0) | 676 (25,1) | 0,59 (0,53; 0,66) |

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

*Studie AMPLIFY-EXT*

Ve studii AMPLIFY-EXT bylo celkem 2 482 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně perorálně, apixabanem v dávce 5 mg 2x 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. Průměrný 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 rekurence VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka 13).

**Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY-EXT**

|  | Apixaban | Apixaban | Placebo | Relativní riziko (95% CI) | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 2,5 mg  (N=840) | 5,0 mg  (N=813) | (N=829) | Apix 2,5 mg  vs. placebo | Apix 5,0 mg  vs. placebo |
|  | n (%) | | |  |  |
| Rekurence VTE nebo úmrtí ze všech příčin | 19 (2,3) | 14 (1,7) | 77 (9,3) | 0,24  (0,15; 0,40)¥ | 0,19  (0,11; 0,33)¥ |
| DVT\* | 6 (0,7) | 7 (0,9) | 53 (6,4) |  |  |
| PE\* | 7 (0,8) | 4 (0,5) | 13 (1,6) |  |  |
| Úmrtí ze všech příčin | 6 (0,7) | 3 (0,4) | 11 (1,3) |  |  |
| Rekurence VTE nebo úmrtí související s VTE | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 73 (8,8) | 0,19  (0,11; 0,33) | 0,20  (0,11; 0,34) |
| Rekurence VTE nebo úmrtí související s KV | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 76 (9,2) | 0,18  (0,10; 0,32) | 0,19  (0,11; 0,33) |
| Nefatální DVT† | 6 (0,7) | 8 (1,0) | 53 (6,4) | 0,11  (0,05; 0,26) | 0,15  (0,07; 0,32) |
| Nefatální PE† | 8 (1,0) | 4 (0,5) | 15 (1,8) | 0,51  (0,22; 1,21) | 0,27  (0,09; 0,80) |
| Úmrtí související 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 krvácení, nezávažného krvácení, a všech krvácení nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně a skupinou léčenou placebem (viz tabulka 14).

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

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

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

Pediatrická populace

*Léčba žilního tromboembolismu(VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28* *dnů do < 18* *let*

Studie CV185325 byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená, multicentrická studie apixabanu pro léčbu VTE u pediatrických pacientů. Tato popisná studie účinnosti a bezpečnosti zahrnovala 217 pediatrických pacientů; vyžadujících antikoagulační léčbu VTE a prevenci rekurence VTE; 137 pacientů ve věkové skupině 1 (12 až < 18 let), 44 pacientů ve věkové skupině 2 (2 až < 12 let), 32 pacientů ve věkové skupině 3 (28 dnů až < 2 roky) a 4 pacienty ve věkové skupině 4 (od narození do < 28 dnů). Index VTE byl potvrzen snímkem a byl určen nezávisle. Před randomizací byli pacienti léčeni antikoagulační SOC po dobu až 14 dnů (průměrná (SD) doba trvání léčby antikoagulační SOC před zahájením podávání hodnoceného léku byla 4,8 (2,5) dne a u 92,3 % pacientů byla zahájena za ≤ 7 dnů). Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do skupiny s apixabanem v lékové formě vhodné pro jejich věk (dávky upravené podle tělesné hmotnosti ekvivalentní u dospělých nasycovací dávce 10 mg 2x denně po dobu 7 dnů, po které následovala dávka 5 mg 2x denně) nebo skupiny se standardní léčbou (SOC). U pacientů ve věku 2 až < 18 let se standardní léčba skládala z heparinů s nízkou molekulovou hmotností (LMWH), nefrakcionovaných heparinů (UFH) nebo antagonistů vitaminu K (VKA). U pacientů ve věku 28 dnů až < 2 roky bude standardní léčba omezena na hepariny (UFH nebo LMWH). Hlavní fáze léčby trvala 42 až 84 dnů u pacientů ve věku < 2 roky a 84 dnů u pacientů ve věku > 2 roky. Pacienti ve věku 28 dnů až < 18 let, kteří byli randomizováni do skupiny dostávající apixaban, měli možnost pokračovat v léčbě apixabanem dalších 6 až 12 týdnů v prodloužené fázi.

Primární cílový parametr účinnosti byl složený ukazatel snímkem potvrzené a pozitivně posouzené symptomatické a asymptomatické rekurence VTE a úmrtí souvisejícího s VTE. U žádného z pacientů v žádné z léčebných skupin nedošlo k úmrtí souvisejícímu s VTE. Celkem 4 pacienti (2,8 %) ve skupině s apixabanem a 2 pacienti (2,8 %) ve skupině se standardní léčbou měli nejméně jednu přisouzenou symptomatickou nebo asymptomatickou příhodu rekurence VTE.

Střední rozsah expozic u 143 léčených pacientů v rameni s apixabanem byl 84 dnů. U 67 (46,9 %) pacientů expozice překročila 84 dnů. Primární cílový parametr bezpečnosti, složený ukazatel závažného krvácení a CRNM krvácení, byl pozorován u 2 (1,4 %) pacientů na apixabanu ve srovnání s 1 (1,4 %) pacientem na SOC, s RR 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). Ve všech případech to zahrnovalo CRNM krvácení. Nezávažné krvácení bylo hlášeno u 51 (35,7 %) pacientů ve skupině s apixabanem a 21 (29,6 %) pacientů ve skupině se SOC, s RR 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Závažné krvácení bylo definováno jako krvácení splňující jedno nebo více z následujících kritérií: (I) fatální krvácení; (II) klinicky zjevné krvácení doprovázené snížením Hgb nejméně o 20 g/l (2 g/dl) během 24 hodin; (III) krvácení retroperitoneální, pulmonální, intrakraniální nebo jinak zasahující centrální nervový systém; a (IV) krvácení vyžadující chirurgickou intervenci na operačním sále (včetně intervenční radiologie).

CRNM krvácení bylo definováno jako krvácení splňující jedno nebo více z následujících kritérií: (I) klinicky zjevné krvácení, kdy je podána krevní transfuze a které nelze přisoudit pacientovu základnímu onemocnění a (II) krvácení vyžadující lékařskou nebo chirurgickou intervenci k obnovení hemostázy, jiným způsobem než na operačním sále.

Nezávažné krvácení bylo definováno jako jiné krvácení buď zjevné nebo prokázané makroskopicky, které nesplňuje kritéria výše pro závažné krvácení nebo klinicky významné nezávažné krvácení. Menstruační krvácení bylo klasifikováno jako nezávažné místo klinicky významného nezávažného krvácení.

U 53 pacientů, kteří vstoupili do prodloužené fáze a byli léčeni apixabanem, nebyla hlášena žádná příhoda symptomatické nebo asymptomatické rekurence VTE nebo mortality související s VTE. U žádných pacientů v prodloužené fázi nedošlo k příhodě pozitivně posouzeného závažného nebo CRNM krvácení. U osmi (8/53; 15,1 %) pacientů v prodloužené fázi došlo k příhodám nezávažného krvácení.

Ve skupině s apixabanem došlo ke 3 úmrtím a ve skupině se standardní léčbou k 1 úmrtí; zkoušející lékař všechny vyhodnotil jako nesouvisející s léčbou. Žádné z těchto úmrtí nebylo způsobeno VTE nebo krvácivou příhodou dle posouzení nezávislé komise pro posuzování příhod.

Databáze bezpečnosti pro apixaban u pediatrických pacientů je založena na studii CV185325 pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE, doplněné o studii PREVAPIX-ALL a studii SAXOPHONE v primární profylaxi VTE, a jednodávkové studii CV185118. Obsahuje 970 pediatrických pacientů, z nichž 568 dostávalo apixaban.

Neexistuje žádná schválená pediatrická indikace pro primární profylaxi VTE.

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

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

**Tabulka 15: Dávkování apixabanu ve studii PREVAPIX-ALL**

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

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

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

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

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

**Tabulka 16: Dávkování apixabanu ve studii SAXOPHONE**

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

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

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

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Apixaban je rychle absorbován a dosahuje maximální koncentrace (Cmax) přibližně za 2 hodiny po podání jednorázové dávky.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je u dospělých přibližně 87 %. Distribuční objem (Vss) je přibližně 21 litrů.

Biotransformace a eliminace

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

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

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

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

Nejsou dostupné žádné údaje o vazbě apixabanu na plazmatické proteiny specifické pro pediatrickou populaci.

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 Cmax.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin 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 lehkou (clearance kreatininu 51 – 80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30 – 50 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15 – 29 ml/min) poruchou funkce ledvin vzrostly plazmatické koncentrace apixabanu (AUC) o 16, 29, respektive 44 % ve srovnání s jedinci s normální clearance kreatininu. Porucha funkce ledvin neměla žádný patrný vliv na vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-Factor Xa aktivitou.

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

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

**Tabulka 17: Prahové hodnoty způsobilosti eGFR pro studii CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Postnatální věk (pohlaví)** | **Referenční rozsah GFR**  **(ml/min/1,73 m2)** | **Prahová hodnota způsobilosti pro eGFR\*** |
| 1 týden (chlapci a dívky) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 týdnů (chlapci a dívky) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 týdnů až < 2 roky (chlapci a dívky) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12 let (chlapci a dívky) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13–17 let (chlapci) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13–17 let (dívky) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \*Práh způsobilosti pro účast ve studii CV185325, kde byla odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) vypočtena podle aktualizované Schwartzovy rovnice u lůžka (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Tato prahová hodnota dle protokolu odpovídala eGFR, pod kterou se u potenciálního pacienta mělo za to, že má „nedostatečnou funkci ledvin“, která znemožňovala účast ve studii CV185325. Každá prahová hodnota byla definována jako eGFR < 30 % z 1 směrodatné odchylky (SD) pod referenčním rozsahem GFR pro daný věk a pohlaví. Prahové hodnoty pro pacienty ve věku < 2 roky odpovídají eGFR < 30 ml/min/1,73 m2, konvenční definici těžkého selhání ledvin u pacientů ve věku > 2 let. | | |

Pediatričtí pacienti s glomerulární filtrací ≤ 55 ml/min/1,73 m2 se studie CV185325 neúčastnili, i když pacienti s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m2 BSA) byli způsobilí. Na základě údajů pro dospělé a omezených údajů u všech pediatrických pacientů léčených apixabanem není u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Apixaban se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

V klinickém hodnocení porovnávajícím 8 subjektů s lehkou poruchou funkce jater, třída A skóre 5 (n = 6) a skóre 6 (n = 2) dle Childa a Pugha, a 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater, třída B skóre 7 (n = 6) a skóre 8 (n = 2) dle Childa a Pugha se 16 zdravými kontrolními subjekty bylo zjištěno, že farmakokinetika jednorázové dávky apixabanu a farmakodynamika apixabanu v dávce 5 mg nebyly u subjektů s poruchou funkce jater změněny. Změny aktivity proti faktoru Xa a INR byly mezi subjekty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými subjekty srovnatelné.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Pohlaví

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

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

Etnický původ a rasa

Výsledky ze studií fáze I neprokázaly znatelný rozdíl farmakokinetiky apixabanu u bělochů, Asijců, černochů/Afroameričanů. Zjištění získaná v populační farmakokinetické analýze u pacientů, kteří užívali apixaban, obecně odpovídala výsledkům fáze I.

Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech týkajících se etnického původu a rasy nebyly u pediatrických pacientů hodnoceny.

Tělesná hmotnost

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

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu fixní dávky podle úrovně tělesné hmotnosti.

Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika FD cílovými body (anti-Factor Xa aktivita [AXA], INR, PT, aPTT) byl u dospělých 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.

Stejně tak výsledky hodnocení FK/FD apixabanu u pediatrických pacientů naznačují lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA. To je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety

laktóza

mikrokrystalická celulóza (E 460)

sodná sůl kroskarmelózy

natrium-lauryl-sulfát

magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

monohydrát laktózy

hypromelóza (E464)

oxid titaničitý (E171)

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**

Al-PVC/PVdC blistry. Krabičky obsahující 10, 20, 60, 168 a 200 potahovaných tablet.

Al-PVC/PVdC perforované jednodávkové blistry s 60 x 1 a 100 x 1 potahovanou tabletou.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/691/001

EU/1/11/691/002

EU/1/11/691/003

EU/1/11/691/004

EU/1/11/691/005

EU/1/11/691/013

EU/1/11/691/015

1. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. května 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 11. ledna 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Eliquis 5 mg potahované tablety

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg apixabanu.

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem

Jedna 5mg potahovaná tableta obsahuje 103 mg laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta)

Růžové, oválné tablety (10 mm × 5 mm) s vyraženým 894 na jedné straně a 5 na druhé straně.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Dospělí

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

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

Pediatrická populace

Léčba žilního tromboembolismu (venous thromboembolism – VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let.

**4.2 Dávkování a způsob podání**

Dávkování

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

Doporučená dávka apixabanu je 5 mg perorálně 2x denně.

*Snížení dávky*

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

Léčba má být dlouhodobá.

*Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurence DVT a PE (VTEt) u dospělých*

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

Doporučená dávka apixabanu pro prevenci rekurence DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálně 2x denně. Je-li prevence rekurence DVT a PE indikována, má se dávka 2,5 mg 2x denně nasadit po dokončení šestiměsíční léčby apixabanem v dávce 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 dnů | 20 mg |
| poté 5 mg 2x denně | 10 mg |
| Prevence rekurence DVT a/nebo PE po dokončení 6 měsíců léčby DVT nebo PE | 2,5 mg 2x denně | 5 mg |

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

*Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů*

Léčba apixabanem u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let má být zahájena po nejméně 5 dnech počáteční parenterální antikoagulační terapie.

Dávkování apixabanu u pediatrických pacientů závisí na tělesné hmotnosti pacienta. Doporučená dávka apixabanu u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 35 kg je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2: Doporučená dávka pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností** ≥**35** kg

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1.–7. den | | 8. den a dále | |
| Tělesná hmotnost (kg) | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka |
| ≥ 35 | 10 mg 2x denně | 20 mg | 5 mg 2x denně | 10 mg |

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností < 35 kg nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku pro Eliquis granule v tobolce k otevření a Eliquis obalené granule v sáčku.

Na základě pokynů pro léčbu VTE musí být celkové trvání léčby upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4).

*Vynechaná dávka u dospělých a pediatrických pacientů*

Vynechaná ranní dávka se má užít okamžitě, když si toho pacient všimne, a může být užita společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít pouze ten samý večer, pacient nemá užívat dvě dávky následující ráno. Pacient má následující den pokračovat v užívání doporučené pravidelné dávky 2x denně.

*Převedení léčby*

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek Eliquis (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 Eliquis*

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

*Převedení z přípravku Eliquis na léčbu VKA*

Při převádění pacienta z přípravku Eliquis na léčbu VKA je třeba pokračovat v podávání přípravku Eliquis nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech společného podávání přípravku Eliquis a léčby VKA je třeba zjistit INR před další plánovanou dávkou přípravku Eliquis. Ve společném podávání přípravku Eliquis a léčby VKA je třeba pokračovat, dokud nebude INR ≥ 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 snížení dávky (viz *Snížení dávky* na začátku bodu 4.2).

*Porucha funkce ledvin*

*Dospělí pacienti*

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

* pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurence DVT a PE (VTEt) 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l) spojenou s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg, je snížení dávky nezbytné (viz výše uvedený bod týkající se Snížení dávky). Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věk, tělesná hmotnost) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

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

- pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurence 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, a to 2,5 mg 2x denně.

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

*Pediatrická populace*

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

*Porucha funkce jater*

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

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

Přípravek se má používat s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugha). U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT) / aspartátaminotransferázy (AST) > 2x ULN nebo celkovým bilirubinem ≥ 1,5x ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Eliquis užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Eliquis mají být provedeny testy jaterních funkcí.

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

*Tělesná hmotnost*

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

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

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu fixní dávky podle úrovně tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

*Pohlaví*

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2)

*Pacienti podstupující katetrizační ablaci (NVAF)*

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

*Pacienti podstupující kardioverzi*

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

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

U pacientů, kteří zahajují léčbu apixabanem, je třeba před kardioverzí podávat dávku 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 dávkou 5 mg 2x denně. Pokud pacient splňuje kritéria pro snížení dávky, dávkovací režim se změní na 5mg jednorázovou nasycovací dávku následovanou dávkou 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 Eliquis u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let nebyly stanoveny v jiných indikacích než léčba VTE a prevence rekurence VTE. U novorozenců a pro jiné indikace nejsou dostupné žádné údaje (viz také bod 5.1). Použití přípravku Eliquis u novorozenců a u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let v jiných indikacích než léčba VTE a prevence rekurence VTE se tudíž nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Eliquis u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence tromboembolismu nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje o prevenci tromboembolických příhod jsou popsány v bodě 5.1, nelze však poskytnout žádné doporučení týkající se dávky.

Způsob podání u dospělých a pediatrických pacientů

Perorální podání.

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

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku Eliquis 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). Tablety přípravku Eliquis lze též rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo G5W a ihned podat nazogastrickou sondou (viz bod 5.2). Rozdrcené tablety přípravku Eliquis 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 jakýmikoli jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, dabigatran-etexilát atd.), vyjma specifických případů převodu antikoagulační terapie (viz bod 4.2), kdy je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení otevřeného centrálního žilního nebo tepenného katétru nebo kdy je UFH podáván během katetrizační ablace kvůli fibrilaci síní (viz body 4.4 a 4.5).

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Riziko krvácení

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

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

Pro dospělé je k dispozici speciální reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující účinky apixabanu. Její bezpečnost a účinnost však nebyly u pediatrických pacientů stanoveny (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi mražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC k zástavě krvácení u jedinců, kterým byl podán apixaban.

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

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

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

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

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

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

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

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

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

Použití trombolytik k léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

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

Pacienti s umělými srdečními chlopněmi

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

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s umělými srdečními chlopněmi a použití apixabanu se tudíž 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 má být vysazen nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení. To platí i pro výkony, 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 výkony, u nichž se očekává, že každé krvácení, které se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu, nebo bude snadno kontrolovatelné.

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

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

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

Dočasné přerušení

Přerušení podávání antikoagulancií, včetně apixabanu, kvůli aktivnímu krvácení, elektivní operaci nebo invazivním výkonům vystavuje pacienty zvýšenému riziku trombózy. Je třeba se vyhýbat 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 neuroaxiální anestezie (spinální/epidurální anestezie) nebo spinální/epidurální punkce, jsou pacienti léčení trombolytiky 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 katétrů nebo souběžné užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Zavedené epidurální nebo intratekální katétry 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 známkám a příznakům 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 výkonem má lékař zvážit potenciální benefit oproti riziku u pacientů na antikoagulanciích nebo u těch, kteří mají dostávat antikoagulancia kvůli tromboprofylaxi.

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

Nejsou dostupné žádné údaje o načasování umístění nebo odstranění neuroaxiálního katétru u pediatrických pacientů užívajících apixaban. V takových případech apixaban vysaďte a zvažte krátkodobé parenterální antikoagulans.

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 žilního tromboembolismu a krvácivých příhod. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům (také viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

*Dospělí pacienti*

Omezená klinická data ukazují zvýšenou koncentraci apixabanu v plazmě u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Při léčbě DVT, léčbě PE a prevenci rekurence 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) ve spojení s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤  60 kg dostávat nižší dávku apixabanu, a to 2,5 mg 2x 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).

*Pediatričtí pacienti*

Pediatričtí pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli hodnoceni a proto se podání apixabanu nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Starší pacienti

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

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

Tělesná hmotnost

Nízká tělesná hmotnost (< 60 kg) může u dospělých 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 s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugha) (viz body 4.2 a 5.2).

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

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

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

Použití apixabanu se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni celkově podávanými silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, jako jsou například azolová antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol, 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).

U pediatrických pacientů, kteří současně dostávají systémovou léčbu silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, nejsou dostupné žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Interakce s induktory CYP3A4 a P-gp

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

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

- pro prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurence DVT a PE je třeba apixaban používat s opatrností;

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

U pediatrických pacientů, kteří současně dostávají systémovou léčbu silnými induktory CYP3A4 i P-gp, nejsou dostupné žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Laboratorní parametry

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

Informace o pomocných látkách

Přípravek Eliquis obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají 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“.

**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 Cmax apixabanu.

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

Očekává se, že léčivé látky, které se nepovažují za silné inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, (např. amiodaron, klarithromycin, diltiazem, flukonazol, naproxen, chinidin, verapamil) zvyšují plazmatické koncentrace apixabanu minimálně. Při současném podávání s látkami, které nejsou silnými inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, není nutná úprava dávky apixabanu. Například diltiazem (360 mg 1x denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4 a slabý inhibitor P-gp, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,3násobnému zvýšení Cmax. 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 se pro prevenci mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVAF a pro prevenci rekurence DVT a PE má apixaban užívat s opatrností.

Apixaban se nedoporučuje pro léčbu DVT a PE u pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp, protože účinnost může být snížena (viz bod 4.4).

Antikoagulancia, inhibitory agregace destiček, SSRIs/SNRI a NSAID

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 katétru 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 apixabanu 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 Cmax apixabanu. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci destiček indukovanou kyselinou arachidonovou a žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení.

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

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

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

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 Cmax apixabanu o 15 % resp. 18 % nižší než při samostatném podání. Podání apixabanu 10 mg s famotidinem 40 mg nemělo žádný vliv na AUC nebo Cmax apixabanu.

Účinek apixabanu na jiné léčivé přípravky

*In vitro* studie apixabanu neprokázaly inhibiční účinek na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4 (IC50 > 45 μM) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 (IC50 > 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 Cmax digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P-gp.

*Naproxen*

Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a naproxenu (500 mg), běžně používaného NSAID, nemělo žádný vliv na AUC nebo Cmax naproxenu.

*Atenolol*

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

Aktivní uhlí

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

Pediatrická populace

Studie interakcí nebyly u pediatrických pacientů provedeny. Výše uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělé populace a u pediatrické populace mají být zohledněna upozornění v bodě 4.4.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

O použití apixabanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech 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 mateřského 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 na zvířatech, kterým byl podáván apixaban, neprokázaly vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost apixabanu byla u dospělých 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, resp. 221 dnů (viz bod 5.1).

Časté nežádoucí účinky byly krvácení, kontuze, epistaxe a hematom (viz tabulka 3, uvádějící profil a frekvenci 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 rekta) 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. 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené pod záhlavím jednotlivých tříd orgánových systémů a frekvencí s použitím následujících kategorií: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit) u dospělých pacientů pro NVAF a VTEp nebo VTEt a u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do < 18 let pro VTEt a prevenci rekurence VTE.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených v tabulce 3 pro pediatrické pacienty jsou odvozeny ze studie CV185325, ve které pacienti dostávali apixaban k léčbě VTE a prevenci rekurence VTE.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky v tabulce**

| **Třídy orgánových systémů** | **Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)** | **Léčba DVT a PE a prevence rekurence DVT a PE (VTEt) u dospělých pacientů** | **Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28** **dnů do méně než 18** **let** |
| --- | --- | --- | --- |
| *Poruchy krve a lymfatického systému* | | | |
| Anemie | Časté | Časté | Časté |
| Trombocytopenie | Méně časté | Časté | Časté |
| *Poruchy imunitního systému* | | | |
| Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe | Méně časté | Méně časté | Časté‡ |
| Pruritus | Méně časté | Méně časté\* | Časté |
| Angioedém | Není známo | Není známo | Není známo |
| *Poruchy nervového systému* | | | |
| Mozkové krvácení† | Méně časté | Vzácné | Není známo |
| *Poruchy oka* | | | |
| Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení) | Časté | Méně časté | Není známo |
| *Cévní poruchy* | | | |
| Krvácení, hematom | Časté | Časté | Časté |
| Hypotenze (včetně procedurální hypotenze) | Časté | Méně časté | Časté |
| Intraabdominální krvácení | Méně časté | Není známo | Není známo |
| *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy* | | | |
| Epistaxe | Časté | Časté | Velmi časté |
| Hemoptýza | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Krvácení do dýchacího traktu | Vzácné | Vzácné | Není známo |
| *Gastrointestinální poruchy* | | | |
| Nauzea | Časté | Časté | Časté |
| Gastrointestinální krvácení | Časté | Časté | Není známo |
| Krvácení z hemoroidů | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Krvácení z úst | Méně časté | Časté | Není známo |
| Hematochezie | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Rektální krvácení, krvácení z dásní | Časté | Časté | Časté |
| Retroperitoneální krvácení | Vzácné | Není známo | Není známo |
| *Poruchy jater a žlučových cest* |  | | |
| Abnormální funkční jaterní test, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy | Časté | Časté | Není známo |
| Zvýšená hladina alaninaminotransferázy | Méně časté | Časté | Časté |
| *Poruchy kůže a podkožní tkáně* | | | |
| Kožní vyrážka | Méně časté | Časté | Časté |
| Alopecie | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Erythema multiforme | Velmi vzácné | Není známo | Není známo |
| Kožní vaskulitida | Není známo | Není známo | Není známo |
| *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně* | | | |
| Svalové krvácení | Vzácné | Méně časté | Není známo |
| *Poruchy ledvin a močových cest* | | | |
| Hematurie | Časté | Časté | Časté |
| Antikoagulancii indukovaná nefropatie | Není známo | Není známo | Není známo | |
| *Poruchy reprodukčního systému a prsu* | | | |
| Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení | Méně časté | Časté | Velmi časté§ |
| *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace* | | | |
| Krvácení v místě aplikace | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| *Vyšetření* | | | |
| Pozitivní okultní krvácení | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| *Poranění, otravy a procedurální komplikace* | | | |
| Kontuze | Časté | Časté | Časté |
| Krvácení po výkonu (včetně hematomu po výkonu, krvácení z rány, hematomu v místě cévního vpichu a krvácení v místě katétru), sekrece z rány, krvácení v místě incize (včetně hematomu v místě incize), operační krvácení | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Traumatické krvácení | Méně časté | Méně časté | Není známo |

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

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

‡Zahrnuje anafylaktickou reakci, lékovou hypersenzitivitu a hypersenzitivitu.

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost apixabanu byla studována v 1 klinické studii fáze I a 3 klinických studiích fáze II/III zahrnujících 970 pacientů. Z nich dostalo 568 pacientů jednu nebo více dávek apixabanu s průměrnou celkovou expozicí 1 den, 24 dnů, 331 dnů resp. 80 dnů (viz bod 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabanu ve formě vhodné pro jejich věk, upravené podle tělesné hmotnosti.

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

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

U pediatrických pacientů byly ve srovnání s dospělými léčenými apixabanem častěji hlášeny epistaxe (velmi časté), abnormální vaginální krvácení (velmi časté), hypersenzitivita a anafylaxe (časté), pruritus (časté), hypotenze (časté), hematochezie (časté), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (časté), alopecie (časté) a krvácení po výkonu (časté), ale ve stejné kategorii frekvence jako u pediatrických pacientů v rameni se standardní léčbou (SOC); jedinou výjimkou bylo abnormální vaginální krvácení, které bylo v rameni se SOC hlášeno jako časté. Ve všech případech kromě jednoho byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz u pediatrických pacientů, kteří současně dostávali chemoterapii pro základní malignitu.

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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Předávkování**

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

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

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

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

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je pro dospělé k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (andexanet alfa) (viz bod 4.4). Také je možné zvážit podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků apixabanu, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž během 4 hodin od začátku 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.

Speciální reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamické účinky apixabanu není u pediatrické populace stanovena (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi mražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa.

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

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Apixaban také vykazuje anti-Factor Xa působení (AXA), které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních soupravách AXA, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických studií u dospělých jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu RotachromHeparin. Anti-Factor Xa působení je přímo lineárně závislé na plazmatické koncentraci apixabanu a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholové plazmatické koncentrace apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-Factor Xa aktivitou je přibližně lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu. Výsledky pediatrických studií s apixabanem naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA je konzistentní s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa.

Tabulka 4 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a aktivitu proti faktoru Xa pro každou indikaci u dospělých. 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 rekurence DVT a PE výsledky vykazují méně než 2,2násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami.

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

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

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

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

Pediatrická populace

Studie apixabanu u pediatrické populace používaly stanovení STA® Liquid Anti-Xa Apixaban. Výsledky těchto studií naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a aktivitou anti-Factor Xa (AXA) je konzistentní s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa.

V úrovních tělesné hmotnosti 9 až ≥ 35 kg ve studii CV185155 byl geometrický průměr (%CV, Coefficient of Variation - koeficient variace) AXA min a AXA max v rozmezí 27,1 (22,2) ng/ml až 71,9 (17,3) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 30,3 (22) ng/ml a 80,8 (16,8) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 2,5 mg 2x denně.

V úrovních tělesné hmotnosti 6 až ≥ 35 kg ve studii CV185362 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 67,1 (30,2) ng/ml až 213 (41,7) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 71,3 (61,3) ng/ml a 230 (39,5) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

V úrovních tělesné hmotnosti 6 až ≥ 35 kg ve studii CV185325 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 47,1 (57,2) ng/ml až 146 (40,2) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 50 (54,5) ng/ml a 144 (36,9) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozmezích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

Předpokládaná expozice v ustáleném stavu a aktivita proti faktoru Xa pro pediatrické studie naznačuje, že v celkové populaci bylo kolísání koncentrací apixabanu a AXA mezi maximálními a minimálními hodnotami v ustáleném stavu přibližně 3násobné (min, max: 2,65–3,22).

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

*Studie ARISTOTLE*

Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18 201 dospělých pacientů randomizováno do dvojitě zaslepené léčby apixabanem v dávce 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), průměrná doba expozice pacientů studijní léčivé látce byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrné CHADS2 skóre činilo 2,1, 18,9 % pacientů již prodělalo cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

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

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

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

U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem bylo střední procento doby v terapeutickém rozmezí (TTR; *time in therapeutic range*) (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 byl poměr rizik pro apixaban vs. warfarin 0,73 (95% CI, 0.38, 1,40).

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban**  **N = 9088**  **n (%/rok)** | **Warfarin**  **N = 9052**  **n (%/rok)** | **Poměr rizik**  **(95% CI)** | **p-hodnota** |
| Výsledky krvácení | | | | |
| Závažné\* | 327 (2,13) | 462 (3,09) | 0,69 (0,60; 0,80) | < 0,0001 |
| Fatální | 10 (0.06) | 37 (0,24) |  |  |
| Intrakraniální | 52 (0,33) | 122 (0,80) |  |  |
| Závažné + CRNM† | 613 (4,07) | 877 (6,01) | 0,68 (0,61; 0,75) | < 0,0001 |
| Všechny | 2356 (18,1) | 3060 (25,8) | 0,71 (0,68; 0,75) | < 0,0001 |
| Další ukazatele | | | | |
| Úmrtí ze všech příčin | 603 (3,52) | 669 (3,94) | 0,89 (0,80; 1,00) | 0,0465 |
| Infarkt myokardu | 90 (0,53) | 102 (0,61) | 0,88 (0,66; 1,17) |  |

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

† Nezávažné, ale klinicky významné

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

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

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

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

*Studie AVERROES*

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

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

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

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

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

**Tabulka 7: Hlavní výsledky hodnocení účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Apixaban**  **N = 2807**  **n (%/rok)** | **ASA**  **N = 2791**  **n (%/rok)** | **Poměr rizik**  **(95% CI)** | **p-hodnota** |
| Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie\* | 51 (1,62) | 113 (3,63) | 0,45 (0,32; 0,62) | < 0,0001 |
| Cévní mozková příhoda |  |  |  |  |
| ischemická nebo nespecifikovaná | 43 (1,37) | 97 (3,11) | 0,44 (0,31; 0,63) |  |
| hemoragická | 6 (0,19) | 9 (0,28) | 0,67 (0,24; 1,88) |  |
| Systémová embolie | 2 (0,06) | 13 (0,41) | 0,15 (0,03; 0,68) |  |
| Cévní mozková příhoda nebo systémová embolie, MI nebo úmrtí z vaskulárních příčin\*† | 132 (4,21) | 197 (6,35) | 0,66 (0,53; 0,83) | 0,003 |
| Infarkt myokardu | 24 (0,76) | 28 (0,89) | 0,86 (0,50; 1,48) |  |
| Úmrtí z vaskulárních příčin | 84 (2,65) | 96 (3,03) | 0,87 (0,65; 1,17) |  |
| Úmrtí ze všech příčin | 111 (3,51) | 140 (4,42) | 0,79 (0,62; 1,02) | 0,068 |

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

† Sekundární cílový parametr

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

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

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

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

† Nezávažné, ale klinicky významné

*Pacienti s NVAF a s ACS a/nebo podstupující PCI*

Otevřené, randomizované, kontrolované hodnocení AUGUSTUS s uspořádáním 2 x 2 faktoriál zahrnovalo 4614 dospělých pacientů s NVAF, kteří měli ACS (43 %) a/nebo podstoupili PCI (56 %). Všichni pacienti dostávali základní terapii inhibitorem 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 v dávce 5 mg 2x denně (v dávce 2,5 mg 2x 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 (v dávce 81 mg 1x denně), nebo s placebem. Průměrný věk byl 69,9 let, 94 % randomizovaných pacientů mělo skóre CHA2DS2-VASc > 2 a 47 % mělo skóre HAS-BLED > 3. U pacientů randomizovaných do skupiny s VKA činil podíl doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2–3) 56 %, a to s 32 % doby pod hranicí INR 2 a 12 % nad hranicí INR 3.

Hlavním cílem hodnocení AUGUSTUS bylo vyhodnotit bezpečnost s primárním cílovým parametrem závažného krvácení nebo CRNM krvácení podle ISTH. Ve srovnání apixabanu s VKA se primární bezpečnostní cílový parametr závažného nebo CRNM krvácení v 6. měsíci vyskytl v rameni s apixabanem u 241 (10,5 %) pacientů a v rameni s VKA u 332 (14,7 %) pacientů (HR = 0,69, 95% CI: 0,58; 0,82; p-hodnota [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 kvartilem TTR. Míra krvácení byla podobná mezi apixabanem a nejvyšším kvartilem 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; p-hodnota [oboustranný test] <0,0001).

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

Jiné účinky léčby byly vyhodnoceny jako sekundární cíle studie se složenými cílovými parametry.

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

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

*Pacienti podstupující kardioverzi*

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

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

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

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

*Léčba DVT, léčba PE and prevence rekurence DVT a PE (VTEt)*

Cílem klinického programu u dospělých (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 rekurence DVT a/nebo PE po 6 až 12 měsících antikoagulační léčby DVT a/nebo PE (AMPLIFY-EXT*).* Obě studie představovala randomizovaná, paralelní, dvojitě zaslepená, mezinárodní hodnocení u pacientů se symptomatickou proximální DVT nebo symptomatickou PE. Všechny klíčové cíle bezpečnosti a účinnosti byly posuzovány nezávislou komisí bez odslepení.

*Studie AMPLIFY*

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

U pacientů randomizovaných k warfarinu činil průměrný procentuální podíl času v terapeutickém rozmezí (INR 2,0-3,0) 60,9. Apixaban prokázal snížení rekurence symptomatické VTE nebo úmrtí souvisejících s VTE 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 rekurence symptomatické VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) nebo úmrtí souvisejícího s VTE (viz tabulka 9).

**Tabulka 9: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY**

|  | Apixaban  N=2609  n (%) | Enoxaparin/Warfarin  N=2635  n (%) | Relativní riziko  (95% CI) |
| --- | --- | --- | --- |
| VTE nebo úmrtí související 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) |  |
| Úmrtí související s VTE | 12 (0,4) | 15 (0,6) |  |
| VTE nebo úmrtí ze všech příčin | 84 (3,2) | 104 (4,0) | 0,82 (0,61; 1,08) |
| VTE nebo úmrtí z KV příčin | 61 (2,3) | 77 (2,9) | 0,80 (0,57; 1,11) |
| VTE, úmrtí související 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% CI (0,17; 0,55), p-hodnota < 0,0001] (viz tabulka 10).

**Tabulka 10: Výsledky týkající se krvácení ve studii AMPLIFY**

|  | Apixaban  N=2676  n (%) | Enoxaparin/  Warfarin  N=2689  n (%) | Relativní riziko  (95% CI) |
| --- | --- | --- | --- |
| Závažné | 15 (0,6) | 49 (1,8) | 0,31 (0,17; 0,55) |
| Závažné + CRNM | 115 (4,3) | 261 (9,7) | 0,44 (0,36; 0,55) |
| Malé | 313 (11,7) | 505 (18,8) | 0,62 (0,54; 0,70) |
| Všechna | 402 (15,0) | 676 (25,1) | 0,59 (0,53; 0,66) |

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

*Studie AMPLIFY-EXT*

Ve studii AMPLIFY-EXT bylo celkem 2482 dospělých pacientů randomizováno k léčbě apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně perorálně, apixabanem v dávce 5 mg 2x 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. Průměrný 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, rekurence VTE (nefatální DVT nebo nefatální PE) a úmrtí ze všech příčin (viz tabulka 11).

**Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve studii AMPLIFY-EXT**

|  | Apixaban | Apixaban | Placebo | Relativní riziko (95% CI) | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 2,5 mg  (N=840) | 5,0 mg  (N=813) | (N=829) | Apix 2,5 mg  vs. placebo | Apix 5,0 mg  vs. placebo |
|  | n (%) | | |  |  |
| Rekurence VTE nebo úmrtí ze všech příčin | 19 (2,3) | 14 (1,7) | 77 (9,3) | 0,24  (0,15; 0,40)¥ | 0,19  (0,11; 0,33)¥ |
| DVT\* | 6 (0,7) | 7 (0,9) | 53 (6,4) |  |  |
| PE\* | 7 (0,8) | 4 (0,5) | 13 (1,6) |  |  |
| Úmrtí ze všech příčin | 6 (0,7) | 3 (0,4) | 11 (1,3) |  |  |
| Rekurence VTE nebo úmrtí související s VTE | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 73 (8,8) | 0,19  (0,11; 0,33) | 0,20  (0,11; 0,34) |
| Rekurence VTE nebo úmrtí související s KV | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 76 (9,2) | 0,18  (0,10; 0,32) | 0,19  (0,11; 0,33) |
| Nefatální DVT† | 6 (0,7) | 8 (1,0) | 53 (6,4) | 0,11  (0,05; 0,26) | 0,15  (0,07; 0,32) |
| Nefatální PE† | 8 (1,0) | 4 (0,5) | 15 (1,8) | 0,51  (0,22; 1,21) | 0,27  (0,09; 0,80) |
| Úmrtí související 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 krvácení, nezávažného krvácení, a všech krvácení nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně a skupinou léčenou placebem (viz tabulka 12).

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

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

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

Pediatrická populace

*Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28* *dnů do < 18* *let*

Studie CV185325 byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená, multicentrická studie apixabanu pro léčbu VTE u pediatrických pacientů. Tato popisná studie účinnosti a bezpečnosti zahrnovala 217 pediatrických pacientů; vyžadujících antikoagulační léčbu VTE a prevenci rekurence VTE; 137 pacientů ve věkové skupině 1 (12 až < 18 let), 44 pacientů ve věkové skupině 2 (2 až < 12 let), 32 pacientů ve věkové skupině 3 (28 dnů až < 2 roky) a 4 pacienty ve věkové skupině 4 (od narození do < 28 dnů). Index VTE byl potvrzen snímkem a byl určen nezávisle. Před randomizací byli pacienti léčeni antikoagulační SOC po dobu až 14 dnů (průměrná (SD) doba trvání léčby antikoagulační SOC před zahájením podávání hodnoceného léku byla 4,8 (2,5) dne a u 92,3 % pacientů byla zahájena za ≤ 7 dnů). Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do skupiny s apixabanem v lékové formě vhodné pro jejich věk (dávky upravené podle tělesné hmotnosti ekvivalentní u dospělých nasycovací dávce 10 mg 2x denně po dobu 7 dnů, po které následovala dávka 5 mg 2x denně) nebo skupiny se standardní léčbou (SOC). U pacientů ve věku 2 až < 18 let se standardní léčba skládala z heparinů s nízkou molekulovou hmotností (LMWH), nefrakcionovaných heparinů (UFH) nebo antagonistů vitaminu K (VKA). U pacientů ve věku 28 dnů až < 2 roky bude standardní léčba omezena na hepariny (UFH nebo LMWH). Hlavní fáze léčby trvala 42 až 84 dnů u pacientů ve věku < 2 roky a 84 dnů u pacientů ve věku > 2 roky. Pacienti ve věku 28 dnů až < 18 let, kteří byli randomizováni do skupiny dostávající apixaban, měli možnost pokračovat v léčbě apixabanem dalších 6 až 12 týdnů v prodloužené fázi.

Primární cílový parametr účinnosti byl složený ukazatel snímkem potvrzené a pozitivně posouzené symptomatické a asymptomatické rekurence VTE a úmrtí souvisejícího s VTE. U žádného z pacientů v žádné z léčebných skupin nedošlo k úmrtí souvisejícímu s VTE. Celkem 4 pacienti (2,8 %) ve skupině s apixabanem a 2 pacienti (2,8 %) ve skupině se standardní léčbou měli nejméně jednu přisouzenou symptomatickou nebo asymptomatickou příhodu rekurence VTE.

Střední rozsah expozic u 143 léčených pacientů v rameni s apixabanem byl 84 dnů. U 67 (46,9 %) pacientů expozice překročila 84 dnů. Primární cílový parametr bezpečnosti, složený ukazatel závažného krvácení a CRNM krvácení, byl pozorován u 2 (1,4 %) pacientů na apixabanu ve srovnání s 1 (1,4 %) pacientem na SOC, s RR 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). Ve všech případech to zahrnovalo CRNM krvácení. Nezávažné krvácení bylo hlášeno u  51 (35,7 %) pacientů ve skupině s apixabanem a 21 (29,6 %) pacientů ve skupině se SOC, s RR 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Závažné krvácení bylo definováno jako krvácení splňující jedno nebo více z následujících kritérií: (I) fatální krvácení; (II) klinicky zjevné krvácení doprovázené snížením Hgb nejméně 20 g/l (2 g/dl) během 24 hodin; (III) krvácení retroperitoneální, pulmonální, intrakraniální nebo jinak zasahující centrální nervový systém; a (IV) krvácení vyžadující chirurgickou intervenci na operačním sále (včetně intervenční radiologie).

CRNM krvácení bylo definováno jako krvácení splňující jedno nebo více z následujících kritérií: (I) klinicky zjevné krvácení, kdy je podána krevní transfuze a které nelze přisoudit pacientovu základnímu onemocnění a (II) krvácení vyžadující lékařskou nebo chirurgickou intervenci k obnovení hemostáze, jiným způsobem než na operačním sále.

Nezávažné krvácení bylo definováno jako jiné krvácení buď zjevné nebo prokázané makroskopicky, které nesplňuje kritéria výše pro závažné krvácení nebo klinicky významné nezávažné krvácení. Menstruační krvácení bylo klasifikováno jako nezávažné místo klinicky významného nezávažného krvácení.

U 53 pacientů, kteří vstoupili do prodloužené fáze a byli léčeni apixabanem, nebyla hlášena žádná příhoda symptomatické nebo asymptomatické rekurence VTE nebo mortality související s VTE. U žádných pacientů v prodloužené fázi nedošlo k příhodě pozitivně posouzeného závažného nebo CRNM krvácení. U osmi (8/53; 15,1 %) pacientů v prodloužené fázi došlo k příhodám nezávažného krvácení.

Ve skupině s apixabanem došlo ke 3 úmrtím a ve skupině se standardní léčbou k 1 úmrtí; zkoušející lékař všechny vyhodnotil jako nesouvisející s léčbou. Žádné z těchto úmrtí nebylo způsobeno VTE nebo krvácivou příhodou dle posouzení nezávislé komise pro posuzování příhod.

Databáze bezpečnosti pro apixaban u pediatrických pacientů je založena na studii CV185325 pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE, doplněné o studii PREVAPIX-ALL a studii SAXOPHONE v primární profylaxi VTE, a jednodávkové studii CV185118. Obsahuje 970 pediatrických pacientů, z nichž 568 dostávalo apixaban.

Neexistuje žádná schválená pediatická indikace pro primární profylaxi VTE.

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

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

**Tabulka 13: Dávkování apixabanu ve studii PREVAPIX-ALL**

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

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

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

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

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

**Tabulka 14: Dávkování apixabanu ve studii SAXOPHONE**

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

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

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

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

Apixaban je rychle absorbován a dosahuje maximální koncentrace (Cmax) přibližně za 2 hodiny po podání jednorázové dávky.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je u dospělých lidí přibližně 87 %. Distribuční objem (Vss) je přibližně 21 litrů.

Biotransformace a eliminace

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

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

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

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

Nejsou dostupné žádné údaje o vazbě apixabanu na plazmatické proteiny specifické pro pediatrickou populaci.

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 Cmax.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin 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 lehkou (clearance kreatininu 51 – 80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30 – 50 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15 – 29 ml/min) poruchou funkce ledvin vzrostly plazmatické koncentrace apixabanu (AUC) o 16, 29, respektive 44 % ve srovnání s jedinci s normální clearance kreatininu. Porucha funkce ledvin neměla žádný patrný vliv na vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-Factor Xa aktivitou.

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

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

**Tabulka 15: Prahové hodnoty způsobilosti eGFR pro studii CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Postnatální věk (pohlaví)** | **Referenční rozsah GFR**  **(ml/min/1,73 m2)** | **Prahová hodnota způsobilosti pro eGFR\*** |
| 1 týden (chlapci a dívky) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 týdnů (chlapci a dívky) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 týdnů až < 2 roky (chlapci a dívky) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12 let (chlapci a dívky) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13–17 let (chlapci) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13–17 let (dívky) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \*Práh způsobilosti pro účast ve studii CV185325, kde byla odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) vypočtena podle aktualizované Schwartzovy rovnice u lůžka (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Tato prahová hodnota dle protokolu odpovídala eGFR, pod kterou se u potenciálního pacienta mělo za to, že má „nedostatečnou funkci ledvin“, která znemožňovala účast ve studii CV185325. Každá prahová hodnota byla definována jako eGFR < 30 % z 1 směrodatné odchylky (SD) pod referenčním rozsahem GFR pro daný věk a pohlaví. Prahové hodnoty pro pacienty ve věku < 2 roky odpovídají eGFR < 30 ml/min/1,73 m2, konvenční definici těžkého selhání ledvin u pacientů ve věku > 2 let. | | |

Pediatričtí pacienti s glomerulární filtrací ≤ 55 ml/min/1,73 m 2 se studie CV185325 neúčastnili, i když pacienti s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m2 BSA) byli způsobilí. Na základě údajů pro dospělé a omezených údajů u všech pediatrických pacientů léčených apixabanem není u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Apixaban se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

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

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Pohlaví

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

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

Etnický původ a rasa

Výsledky ze studií fáze I neprokázaly znatelný rozdíl farmakokinetiky apixabanu u bělochů, Asijců, černochů/Afroameričanů. Zjištění získaná v populační farmakokinetické analýze u pacientů, kteří užívali apixaban, obecně odpovídala výsledkům fáze I.

Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech týkajících se etnického původu a rasy nebyly u pediatrických pacientů hodnoceny.

Tělesná hmotnost

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

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu fixní dávky podle úrovně tělesné hmotnosti.

Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika FD cílovými body (anti-Factor Xa aktivita [AXA], INR, PT, aPTT) byl u dospělých 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.

Stejně tak výsledky hodnocení FK/FD apixabanu u pediatrických pacientů naznačují lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA. To je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety

laktóza

mikrokrystalická celulóza (E460)

sodná sůl kroskarmelózy

natrium-lauryl-sulfát

magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety

monohydrát laktózy

hypromelóza (E464)

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**

Al-PVC/PVdC blistry. Krabičky obsahující 14, 20, 28, 56, 60, 168 a 200 potahovaných tablet.

Al-PVC/PVdC perforované jednodávkové blistry, 100 x 1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/691/006

EU/1/11/691/007

EU/1/11/691/008

EU/1/11/691/009

EU/1/11/691/010

EU/1/11/691/011

EU/1/11/691/012

EU/1/11/691/014

1. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. května 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 11. ledna 2021

1. **DATUM REVIZE TEXTU**

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

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Eliquis 0,15 mg granule v tobolce k otevření

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tobolka obsahuje 0,15 mg apixabanu.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

Jedna 0,15mg tobolka obsahuje až 124 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Granule v tobolce k otevření

Granule jsou bílé až téměř bílé barvy. Jsou v tvrdé tobolce s čirým tělem a žlutým neprůhledným víčkem, kterou je nutno před podáním otevřít.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Léčba žilního tromboembolismu (venous thromboembolism – VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let.

**4.2 Dávkování a způsob podání**

Dávkování

*Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů* *s tělesnou hmotností 4* *kg < 5* *kg*

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

Doporučená dávka apixabanu závisí na tělesné hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce 1. Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle úrovně tělesné hmotnosti. U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 35 kg lze potahované tablety přípravku Eliquis 2,5 mg a 5 mg podávat 2x denně tak, aby se nepřekročila maximální denní dávka. Pokyny k dávkování viz souhrn údajů o přípravku Eliquis 2,5 mg a 5 mg potahované tablety.

Pro tělesné hmotnosti, které nejsou uvedeny v tabulce dávkování, nelze poskytnout žádné doporučení pro dávkování.

**Tabulka 1: Doporučená dávka pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE u pediatrických pacientů, podle tělesné hmotnosti v kg**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 1.–7. den | | 8. den a dále | |
| Lékové formy | Tělesná hmotnost (kg) | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka |
| Granule v tobolce k otevření 0,15 mg | 4 až < 5 | 0,6 mg 2x denně | 1,2 mg | 0,3 mg 2x denně | 0,6 mg |
| Obalené granule v sáčku 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg | 5 až < 6 | 1 mg 2x denně | 2 mg | 0,5 mg 2x denně | 1 mg |
| 6 až < 9 | 2 mg 2x denně | 4 mg | 1 mg 2x denně | 2 mg |
| 9 až < 12 | 3 mg 2x denně | 6 mg | 1,5 mg 2x denně | 3 mg |
| 12 až < 18 | 4 mg 2x denně | 8 mg | 2 mg 2x denně | 4 mg |
| 18 až < 25 | 6 mg 2x denně | 12 mg | 3 mg 2x denně | 6 mg |
| 25 až < 35 | 8 mg 2x denně | 16 mg | 4 mg 2x denně | 8 mg |
| Potahované tablety 2,5 mg a 5,0 mg | ≥ 35 | 10 mg 2x denně | 20 mg | 5 mg 2x denně | 10 mg |

Na základě doporučení pro léčbu VTE u pediatrické populace musí být celkové trvání léčby upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4).

*Vynechaná dávka*

Vynechaná ranní dávka se má užít okamžitě, když si toho pacient všimne, a může být užita společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít pouze ten samý večer, pacient nemá užívat dvě dávky následující ráno. Pacient má následující den pokračovat v užívání doporučené pravidelné dávky 2x denně.

*Převedení léčby*

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek Eliquis (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 Eliquis*

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

*Převedení z přípravku Eliquis na léčbu VKA*

Pro pediatrické pacienty nejsou k dispozici žádné údaje.

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

*Porucha funkce ledvin*

*Dospělí pacienti*

U dospělých pacientů s lehkou 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 rekurence 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l) spojenou s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg, je snížení dávky nezbytné (viz výše uvedený bod týkající se Snížení dávky). Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věk, tělesná hmotnost) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

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

* pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurence 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, a to 2,5 mg 2x denně.

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

*Pediatrická populace*

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

*Porucha funkce jater*

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Přípravek Eliquis 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 lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugha). U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT) / aspartátaminotransferázy (AST) > 2x ULN nebo celkovým bilirubinem ≥ 1,5x ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Eliquis užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Eliquis mají být provedeny testy jaterních funkcí.

*Tělesná hmotnost*

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu fixní dávky podle úrovně tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

*Pohlaví*

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Eliquis u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let nebyly stanoveny v jiných indikacích než léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence rekurence VTE. U novorozenců a pro jiné indikace nejsou dostupné žádné údaje (viz také bod 5.1). Použití přípravku Eliquis u novorozenců a u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let v jiných indikacích než léčba VTE a prevence rekurence VTE se tudíž nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Eliquis u dětí a dospívajících do 18 let v indikaci prevence tromboembolismu nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje o prevenci tromboembolických příhod jsou popsány v bodě 5.1, nelze však poskytnout žádné doporučení týkající se dávky.

Způsob podání

Perorální podání

Každá tobolka k otevření je určena pouze k jednorázovému použití.

Tobolka k otevření se NESMÍ polykat. Tobolku je nutno otevřít a celý obsah smíchat s tekutinou a podat. Granule přípravku Eliquis se mají smíchat s vodou nebo s kojeneckou výživou, jak je popsáno v návodu k použití. Tekutá směs se má podat do 2 hodin od přípravy. U pacientů, kteří mají potíže s polykáním, lze tekutou směs též podat gastrostomickou sondou a nazogastrickou sondou.

Podrobné pokyny k použití tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v návodu k použití.

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

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Riziko krvácení

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

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

Pro dospělé je k dispozici speciální reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující účinky apixabanu. Její bezpečnost a účinnost však nebyly u pediatrických pacientů stanoveny (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi mražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC k zástavě krvácení u jedinců, kterým byl podán apixaban.

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

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

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

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

Po operaci se souběžné podávání jiných inhibitorů agregace destiček spolu s apixabanem nedoporučuje (viz bod 4.5).

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

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

Pacienti s umělými srdečními chlopněmi

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s umělými srdečními chlopněmi a použití apixabanu se tudíž 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 má být vysazen nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení. To platí i pro výkony, 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 výkony, u nichž se očekává, že každé krvácení, které se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu nebo bude snadno kontrolovatelné.

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

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

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

Dočasné přerušení

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

Spinální/epidurální anestézie nebo punkce

Nejsou dostupné žádné údaje o načasování umístění nebo odstranění neuroaxiálního katétru u pediatrických pacientů užívajících apixaban. V takových případech apixaban vysaďte a zvažte krátkodobé parenterální antikoagulans.

Když se použije neuroaxiální anestezie (spinální/epidurální anestezie) nebo spinální/epidurální punkce, jsou pacienti léčení trombolytiky 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 katétrů nebo souběžné užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Zavedené epidurální nebo intratekální katétry 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 známkám a příznakům 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 výkonem má lékař zvážit potenciální benefit oproti riziku u pacientů na antikoagulanciích nebo u těch, kteří mají dostávat antikoagulancia kvůli tromboprofylaxi.

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

*Pediatričtí pacienti*

Pediatričtí pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli hodnoceni a proto se podání apixabanu nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

*Dospělí pacienti*

Omezená klinická data ukazují zvýšenou koncentraci apixabanu v plazmě u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. V prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), léčbě DVT, léčbě PE a prevenci rekurence 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) ve spojení s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg dostávat nižší dávku apixabanu, a to 2,5 mg 2x denně (viz bod 4.2).

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

Tělesná hmotnost

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů 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 s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugha) (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů ALT/AST > 2x ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem ≥ 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)

U pediatrických pacientů, kteří současně dostávají systémovou léčbu silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, nejsou dostupné žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

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, itrakonazol, 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 apixabanu 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 i P-gp platí tato doporučení (viz bod 4.5):

- pro léčbu VTE se apixaban užívat nemá, protože může mít nižší účinnost.

U pediatrických pacientů, kteří současně dostávají systémovou léčbu silnými induktory CYP3A4 i P-gp, nejsou dostupné žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Operace zlomeniny v oblasti proximálního femuru

Apixaban nebyl hodnocen v klinických studiích z hlediska účinnosti a bezpečnosti u pacientů, kteří podstupují operaci 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 Eliquis obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-isomaltázovou deficiencí nemají tento léčivý přípravek užívat.

**4.5** **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí nebyly u pediatrických pacientů provedeny.

Níže uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělé populace a u pediatrické populace mají být zohledněna upozornění uvedená v bodě 4.4.

Inhibitory CYP3A4 a P‑gp

Současné podávání apixabanu s ketokonazolem (400 mg 1x denně), silným inhibitorem CYP3A4 i P‑gp, vedlo k dvojnásobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,6násobnému zvýšení průměrné Cmax apixabanu.

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

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

Induktory CYP3A4 a P‑gp

Současné podávání apixabanu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 i P‑gp, vedlo k přibližně 54% a 42% snížení průměrné AUC a Cmax 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 i P-gp 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 rekurence DVT a PE má apixaban užívat s opatrností.

Apixaban se nedoporučuje pro léčbu DVT a PE u pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 i P-gp, protože účinnost může být snížena (viz bod 4.4).

Antikoagulancia, inhibitory agregace destiček, SSRIs/SNRI a NSAID

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 katétru nebo kdy je UFH podáván během katetrizační ablace kvůli fibrilaci síní (viz bod 4.3).

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 apixabanu 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 Cmax apixabanu. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci destiček indukovanou kyselinou arachidonovou a žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení.

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

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

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

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 Cmax apixabanu o 15 % resp. 18 % nižší než při samostatném podání. Podání apixabanu 10 mg s famotidinem 40 mg nemělo žádný vliv na AUC nebo Cmax apixabanu.

Účinek apixabanu na jiné léčivé přípravky

*In vitro* studie apixabanu neprokázaly inhibiční účinek na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4 (IC50 > 45 µM) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 (IC50 > 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 Cmax digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P‑gp.

*Naproxen*

Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a naproxenu (500 mg), běžně používaného NSAID, nemělo žádný vliv na AUC nebo Cmax naproxenu.

*Atenolol*

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

Aktivní uhlí

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

*Pediatrická populace*

Studie interakcí nebyly u pediatrických pacientů provedeny. Výše uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělé populace a u pediatrické populace mají být zohledněna upozornění v bodě 4.4.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

O použití apixabanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech 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 mateřského 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 na zvířatech, kterým byl podáván apixaban, neprokázaly vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

**4.8** **Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostního profilu

*Dospělá populace*

Apixaban byl studován ve více než sedmi klinických studiích fáze III zahrnujících přes 21 000 pacientů: přes 5 000 pacientů ve studiích VTEp, přes 11 000 pacientů ve studiích NVAF a přes 4 000 pacientů ve studiích léčby VTE (VTEt), s průměrnou celkovou expozicí 20 dnů, 1,7 roku a 221 dnů (v uvedeném pořadí) (viz bod 5.1).

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

Ve studiích VTEp mělo nežádoucí účinky celkem 11 % pacientů léčených apixabanem v dávce 2,5 mg 2x 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 rekta) 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 frekvencí s použitím následujících kategorií: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit) u dospělých pacientů pro VTEp, NVAF a VTEt a u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do < 18 let pro VTEt a prevenci rekurence VTE.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených v tabulce 2 pro pediatrické pacienty jsou odvozeny ze studie CV185325, ve které pacienti dostávali apixaban k léčbě VTE a prevenci rekurence VTE.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky v tabulce**

| **Třídy orgánových systémů** | **Prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp)** | **Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)** | **Léčba DVT a PE, a prevence rekurence DVT a PE (VTEt) u dospělých pacientů** | **Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28** **dnů do méně než 18** **let** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Poruchy krve a lymfatického systému* | | | | |
| Anemie | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Trombocytopenie | Méně časté | Méně časté | Časté | Časté |
| *Poruchy imunitního systému* | | | | |
| Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe | Vzácné | Méně časté | Méně časté | Časté‡ |
| Pruritus | Méně časté | Méně časté | Méně časté\* | Časté |
| Angioedém | Není známo | Není známo | Není známo | Není známo |
| *Poruchy nervového systému* | | | | |
| Mozkové krvácení† | Není známo | Méně časté | Vzácné | Není známo |
| *Poruchy oka* | | | | |
| Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení) | Vzácné | Časté | Méně časté | Není známo |
| *Cévní poruchy* | | | | |
| Krvácení, hematom | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Hypotenze (včetně procedurální hypotenze) | Méně časté | Časté | Méně časté | Časté |
| Intraabdominální krvácení | Není známo | Méně časté | Není známo | Není známo |
| *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy* | | | | |
| Epistaxe | Méně časté | Časté | Časté | Velmi časté |
| Hemoptýza | Vzácné | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Krvácení do dýchacího traktu | Není známo | Vzácné | Vzácné | Není známo |
| *Gastrointestinální poruchy* | | | | |
| Nauzea | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Gastrointestinální krvácení | Méně časté | Časté | Časté | Není známo |
| Krvácení z hemoroidů | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Krvácení z úst | Není známo | Méně časté | Časté | Není známo |
| Hematochezie | Méně časté | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Rektální krvácení, krvácení z dásní | Vzácné | Časté | Časté | Časté |
| Retroperitoneální krvácení | Není známo | Vzácné | Není známo | Není známo |
| *Poruchy jater a žlučových cest* | | | | |
| Abnormální funkční jaterní test, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi | Méně časté | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy | Méně časté | Časté | Časté | Není známo |
| Zvýšená hladina alaninaminotransferázy | Méně časté | Méně časté | Časté | Časté |
| *Poruchy kůže a podkožní tkáně* | | | | |
| Kožní vyrážka | Není známo | Méně časté | Časté | Časté |
| Alopecie | Vzácné | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Erythema multiforme | Není známo | Velmi vzácné | Není známo | Není známo |
| Kožní vaskulitida | Není známo | Není známo | Není známo | Není známo |
| *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně* | | | | |
| Svalové krvácení | Vzácné | Vzácné | Méně časté | Není známo |
| *Poruchy ledvin a močových cest* | | | | |
| Hematurie | Méně časté | Časté | Časté | Časté |
| Antikoagulancii indukovaná nefropatie | Není známo | Není známo | Není známo | Není známo | |
| *Poruchy reprodukčního systému a prsu* | | | | |
| Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení | Méně časté | Méně časté | Časté | Velmi časté§ |
| *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace* | | | | |
| Krvácení v místě aplikace | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| *Vyšetření* | | | | |
| Pozitivní okultní krvácení | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| *Poranění, otravy a procedurální komplikace* | | | | |
| Kontuze | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Krvácení po výkonu (včetně hematomu po výkonu, krvácení z rány, hematomu v místě cévního vpichu a krvácení v místě katétru), sekrece z rány, krvácení v místě incize (včetně hematomu v místě incize), operační krvácení | Méně časté | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Traumatické krvácení | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |

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

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

‡Zahrnuje anafylaktickou reakci, lékovou hypersenzitivitu a hypersenzitivitu.

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

*Pediatrická populace*

Bezpečnost apixabanu byla studována v 1 klinické studii fáze I a 3 klinických studiích fáze II/III zahrnujících 970 pacientů. Z nich dostalo 568 pacientů jednu nebo více dávek apixabanu s průměrnou celkovou expozicí 1 den, 24 dnů, 331 dnů resp. 80 dnů (viz bod 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabanu ve formě vhodné pro jejich věk, upravené podle tělesné hmotnosti.

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

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pediatrických pacientů byly epistaxe a abnormální vaginální krvácení (viz tabulka 2, která obsahuje profil nežádoucích účinků a jejich frekvence podle indikace).

U pediatrických pacientů byly ve srovnání s dospělými léčenými apixabanem častěji hlášeny epistaxe (velmi časté), abnormální vaginální krvácení (velmi časté), hypersenzitivita a anafylaxe (časté), pruritus (časté), hypotenze (časté), hematochezie (časté), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (časté), alopecie (časté) a krvácení po výkonu (časté), ale ve stejné kategorii frekvence jako u pediatrických pacientů v rameni se standardní léčbou (SOC); jedinou výjimkou bylo abnormální vaginální krvácení, které bylo v rameni se SOC hlášeno jako časté. Ve všech případech kromě jednoho byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz u pediatrických pacientů, kteří současně dostávali chemoterapii pro základní malignitu.

Použití apixabanu může být spojeno s vyšším rizikem okultního nebo zjevného krvácení z kterékoli tkáně nebo orgánu, které může vést k posthemoragické anemii. Známky, příznaky a závažnost se liší 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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Předávkování**

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

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

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

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

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je pro dospělé k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (andexanet alfa) (viz bod 4.4). Také je možné zvážit podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků apixabanu, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž během 4 hodin od začátku 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.

Speciální reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamické účinky apixabanu není u pediatrické populace stanovena (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi mražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa.

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

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Apixaban také vykazuje anti-Factor Xa působení (AXA), které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních soupravách AXA, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Výsledky pediatrických studií s apixabanem naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA je konzistentní s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa. Níže uvedené výsledky AXA byly získány pomocí stanovení STA® Liquid Anti-Xa Apixaban.

V úrovních tělesné hmotnosti 9 až ≥ 35 kg ve studii CV185155 byl geometrický průměr (%CV, Coefficient of Variation - koeficient variace) AXA min a AXA max v rozmezí 27,1 (22,2) ng/ml až 71,9 (17,3) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 30,3 (22) ng/ml a 80,8 (16,8) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 2,5 mg 2x denně.

V úrovních tělesné hmotnosti 6 až ≥ 35 kg ve studii CV185362 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 67,1 (30,2) ng/ml až 213 (41,7) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 71,3 (61,3) ng/ml a 230 (39,5) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

V úrovních tělesné hmotnosti 6 až ≥ 35 kg ve studii CV185325 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 47,1 (57,2) ng/ml až 146 (40,2) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 50 (54,5) ng/ml a 144 (36,9) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozmezích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

Předpokládaná expozice v ustáleném stavu a aktivita proti faktoru Xa pro pediatrické studie naznačuje, že v celkové populaci bylo kolísání koncentrací apixabanu a AXA mezi maximálními a minimálními hodnotami v ustáleném stavu přibližně 3násobné (min, max: 2,65–3,22).

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

*Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28* *dnů do < 18 let*

Studie CV185325 byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená, multicentrická studie apixabanu pro léčbu VTE u pediatrických pacientů. Tato popisná studie účinnosti a bezpečnosti zahrnovala 217 pediatrických pacientů; vyžadujících antikoagulační léčbu VTE a prevenci rekurence VTE; 137 pacientů ve věkové skupině 1 (12 až < 18 let), 44 pacientů ve věkové skupině 2 (2 až < 12 let), 32 pacientů ve věkové skupině 3 (28 dnů až < 2 roky) a 4 pacienty ve věkové skupině 4 (od narození do < 28 dnů). Index VTE byl potvrzen snímkem a byl určen nezávisle. Před randomizací byli pacienti léčeni antikoagulační SOC po dobu až 14 dnů (průměrná (SD) doba trvání léčby antikoagulační SOC před zahájením podávání hodnoceného léku byla 4,8 (2,5) dne a u 92,3 % pacientů byla zahájena za ≤ 7 dnů). Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do skupiny s apixabanem v lékové formě vhodné pro jejich věk (dávky upravené podle tělesné hmotnosti ekvivalentní u dospělých nasycovací dávce 10 mg 2x denně po dobu 7 dnů, po které následovala dávka 5 mg 2x denně) nebo skupiny se standardní léčbou (SOC). U pacientů ve věku 2 až < 18 let se standardní léčba skládala z heparinů s nízkou molekulovou hmotností (LMWH), nefrakcionovaných heparinů (UFH) nebo antagonistů vitaminu K (VKA). U pacientů ve věku 28 dnů až < 2 roky bude standardní léčba omezena na hepariny (UFH nebo LMWH). Hlavní fáze léčby trvala 42 až 84 dnů u pacientů ve věku < 2 roky a 84 dnů u pacientů ve věku > 2 roky. Pacienti ve věku 28 dnů až < 18 let, kteří byli randomizováni do skupiny dostávající apixaban, měli možnost pokračovat v léčbě apixabanem dalších 6 až 12 týdnů v prodloužené fázi.

Primární cílový parametr účinnosti byl složený ukazatel snímkem potvrzené a pozitivně posouzené symptomatické a asymptomatické rekurence VTE a úmrtí souvisejícího s VTE. U žádného z pacientů v žádné z léčebných skupin nedošlo k úmrtí souvisejícímu s VTE. Celkem 4 pacienti (2,8 %) ve skupině s apixabanem a 2 pacienti (2,8 %) ve skupině se standardní léčbou měli nejméně jednu přisouzenou symptomatickou nebo asymptomatickou příhodu rekurence VTE.

Střední rozsah expozic u 143 léčených pacientů v rameni s apixabanem byl 84 dnů. U 67 (46,9 %) pacientů expozice překročila 84 dnů. Primární cílový parametr bezpečnosti, složený ukazatel závažného krvácení a CRNM krvácení, byl pozorován u 2 (1,4 %) pacientů na apixabanu ve srovnání s 1 (1,4 %) pacientem na SOC, s RR 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). Ve všech případech to zahrnovalo CRNM krvácení. Nezávažné krvácení bylo hlášeno u  51 (35,7 %) pacientů ve skupině s apixabanem a 21 (29,6 %) pacientů ve skupině se SOC, s RR 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Závažné krvácení bylo definováno jako krvácení splňující jedno nebo více z následujících kritérií: (I) fatální krvácení; (II) klinicky zjevné krvácení doprovázené snížením Hgb nejméně o 20 g/l (2 g/dl) během 24 hodin; (III) krvácení retroperitoneální, pulmonální, intrakraniální nebo jinak zasahující centrální nervový systém; a (IV) krvácení vyžadující chirurgickou intervenci na operačním sále (včetně intervenční radiologie).

CRNM krvácení bylo definováno jako krvácení splňující jedno nebo více z následujících kritérií: (I) klinicky zjevné krvácení, kdy je podána krevní transfuze a které nelze přisoudit pacientovu základnímu onemocnění a (II) krvácení vyžadující lékařskou nebo chirurgickou intervenci k obnovení hemostázy, jiným způsobem než na operačním sále.

Nezávažné krvácení bylo definováno jako jiné krvácení buď zjevné nebo prokázané makroskopicky, které nesplňuje kritéria výše pro závažné krvácení nebo klinicky významné nezávažné krvácení. Menstruační krvácení bylo klasifikováno jako nezávažné místo klinicky významného nezávažného krvácení.

U 53 pacientů, kteří vstoupili do prodloužené fáze a byli léčeni apixabanem, nebyla hlášena žádná příhoda symptomatické nebo asymptomatické rekurence VTE nebo mortality související s VTE. U žádných pacientů v prodloužené fázi nedošlo k příhodě pozitivně posouzeného závažného nebo CRNM krvácení. U osmi (8/53; 15,1 %) pacientů v prodloužené fázi došlo k příhodám nezávažného krvácení.

Ve skupině s apixabanem došlo ke 3 úmrtím a ve skupině se standardní léčbou k 1 úmrtí; zkoušející lékař všechny vyhodnotil jako nesouvisející s léčbou. Žádné z těchto úmrtí nebylo způsobeno VTE nebo krvácivou příhodou dle posouzení nezávislé komise pro posuzování příhod.

Databáze bezpečnosti pro apixaban u pediatrických pacientů je založena na studii CV185325 pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE, doplněné o studii PREVAPIX-ALL a studii SAXOPHONE v primární profylaxi VTE, a jednodávkové studii CV185118. Obsahuje 970 pediatrických pacientů, z nichž 568 dostávalo apixaban.

Neexistuje žádná schválená pediatrická indikace pro primární profylaxi VTE.

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

Ve studii PREVAPIX-ALL bylo randomizováno celkem 512 pacientů ve věku ≥ 1 až < 18 s nově diagnostikovanými ALL nebo LL léčených indukční chemoterapií zahrnující asparaginázu podávanou zavedeným centrálním žilním katétrem v poměru 1 : 1 k nezaslepené tromboprofylaxi apixabanem nebo ke standardní profylaxi (bez systémové antikoagulační léčby). Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozic srovnatelných s expozicemi u dospělých, jimž byla podávána dávka 2,5 mg 2x denně (viz tabulka 3). Apixaban byl podáván ve formě tablety 2,5 mg, tablety 0,5 mg nebo perorálního roztoku o koncentraci 0,4 mg/ml. Medián trvání expozice v rameni s apixabanem byl 25 dnů.

**Tabulka 3: Dávkování apixabanu ve studii PREVAPIX-ALL**

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

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

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

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

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

**Tabulka 4: Dávkování apixabanu ve studii SAXOPHONE**

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

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

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

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Apixaban je rychle absorbován a dosahuje maximální koncentrace (Cmax) u pediatrických pacientů přibližně za 2 hodiny po podání jednorázové dávky.

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

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

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

Expozice po podání rozdrcené 5mg tablety apixabanu rozmíchané v 60 ml G5W a podané nazogastrickou sondou byla podobná expozici pozorované v jiných klinických studiích zahrnujících zdravé subjekty, kteří užili 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 dospělých lidí přibližně 87 %. Distribuční objem (Vss) je přibližně 21 litrů.

Biotransformace a eliminace

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

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

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

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

Porucha funkce ledvin

U pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 let je těžká porucha funkce ledvin definována jako odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) menší než 30 ml/min/1,73 m2 plochy povrchu těla (BSA). V tabulce 5 níže jsou shrnuty prahové hodnoty definující těžkou poruchu funkce ledvin podle pohlaví a postnatálního věku u pacientů mladších 2 let ve studii CV185325; každá odpovídá eGFR < 30 ml/min/1,73 m2 BSA u pacientů ve věku ≥ 2 let.

**Tabulka 5: Prahové hodnoty způsobilosti eGFR pro studii CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Postnatální věk (pohlaví)** | **Referenční rozsah GFR**  **(ml/min/1,73 m2)** | **Prahová hodnota způsobilosti pro eGFR\*** |
| 1 týden (chlapci a dívky) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 týdnů (chlapci a dívky) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 týdnů až < 2 roky (chlapci a dívky) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12 let (chlapci a dívky) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13–17 let (chlapci) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13–17 let (dívky) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \*Práh způsobilosti pro účast ve studii CV185325, kde byla odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) vypočtena podle aktualizované Schwartzovy rovnice u lůžka (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Tato prahová hodnota dle protokolu odpovídala eGFR, pod kterou se u potenciálního pacienta mělo za to, že má „nedostatečnou funkci ledvin“, která znemožňovala účast ve studii CV185325. Každá prahová hodnota byla definována jako eGFR < 30 % z 1 směrodatné odchylky (SD) pod referenčním rozsahem GFR pro daný věk a pohlaví. Prahové hodnoty pro pacienty ve věku < 2 roky odpovídají eGFR < 30 ml/min/1,73 m2, konvenční definici těžkého selhání ledvin u pacientů ve věku > 2 let. | | |

Pediatričtí pacienti s glomerulární filtrací ≤ 55 ml/min/1,73 m2 se studie CV185325 neúčastnili, i když pacienti s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m2 BSA) byli způsobilí. Na základě údajů pro dospělé a omezených údajů u všech pediatrických pacientů léčených apixabanem není u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Apixaban se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

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

Pokud byla u dospělých pacientů v konečném stádiu 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

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

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

Pohlaví

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

U dospělých byla expozice apixabanu u žen o přibližně 18 % vyšší než u mužů.

Etnický původ a rasa

Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech týkajících se etnického původu a rasy nebyly u pediatrických pacientů hodnoceny.

Tělesná hmotnost

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu fixní dávky podle úrovně tělesné hmotnosti.

U dospělých 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 %.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika FD cílovými body (anti-Factor Xa aktivita [AXA], INR, PT, aPTT) byl u dospělých hodnocen po podání širokého rozmezí dávek (0,5–50 mg). Stejně tak výsledky hodnocení FK/FD apixabanu u pediatrických pacientů naznačují lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA. To je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Obsah granule

hypromelosa (E464)

zrněný cukr (cukrový sirup, kukuřičný škrob (E1450) a sacharóza)

Tělo a víčko tobolek

želatina (E441)

oxid titaničitý (E171)

žlutý oxid železitý (E172)

Černý inkoust

šelak (E904)

propylenglykol (E1520)

černý oxid železitý

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Po smíchání léčivého přípravku s vodou nebo dětskou výživou musí být tekutá směs použita do 2 hodin.

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s fóliovou indukční těsnící vložkou a s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem v krabičce.

Jedna lahvička obsahuje 28 tobolek k otevření.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Podrobné pokyny k přípravě a podání dávky jsou uvedeny v návodu k použití.

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/691/016

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. května 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 11. ledna 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Eliquis 0,5 mg obalená granule v sáčku

Eliquis 1,5 mg obalené granule v sáčku

Eliquis 2 mg obalené granule v sáčku

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Eliquis 0,5 mg obalená granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje jednu obalenou granuli s 0,5 mg apixabanu.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jeden sáček obsahuje 10 mg laktózy (viz bod 4.4).

Eliquis 1,5 mg obalené granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje tři 0,5mg obalené granule s 1,5 mg apixabanu.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jeden sáček obsahuje 30 mg laktózy (viz bod 4.4).

Eliquis 2 mg obalené granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje čtyři 0,5mg obalené granule s 2,0 mg apixabanu.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jeden sáček obsahuje 40 mg laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Obalené granule v sáčcích balené po 0,5; 1,5 a 2 mg.

Růžové kulaté obalené granule (průměr 3 mm).

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Léčba žilního tromboembolismu (venous thromboembolism – VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let.

**4.2 Dávkování a způsob podání**

Dávkování

*Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů* *s tělesnou hmotností 5* *kg < 35* *kg*

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

Doporučená dávka apixabanu závisí na tělesné hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce 1. Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle úrovně tělesné hmotnosti. U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 35 kg lze potahované tablety přípravku Eliquis 2,5 mg a 5 mg podávat 2x denně tak, aby se nepřekročila maximální denní dávka. Pokyny k dávkování viz souhrn údajů o přípravku Eliquis 2,5 mg a 5 mg potahované tablety.

Pro tělesné hmotnosti, které nejsou uvedeny v tabulce dávkování, nelze poskytnout žádné doporučení pro dávkování.

**Tabulka 1:** **Doporučená dávka pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE u pediatrických pacientů, podle tělesné hmotnosti v kg**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 1.–7. den | | 8. den a dále | |
| Lékové formy | Tělesná hmotnost (kg) | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka |
| Granule v tobolce k otevření 0,15 mg | 4 až < 5 | 0,6 mg 2x denně | 1,2 mg | 0,3 mg 2x denně | 0,6 mg |
| Obalené granule v sáčku 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg | 5 až < 6 | 1 mg 2x denně | 2 mg | 0,5 mg 2x denně | 1 mg |
| 6 až < 9 | 2 mg 2x denně | 4 mg | 1 mg 2x denně | 2 mg |
| 9 až < 12 | 3 mg 2x denně | 6 mg | 1,5 mg 2x denně | 3 mg |
| 12 až < 18 | 4 mg 2x denně | 8 mg | 2 mg 2x denně | 4 mg |
| 18 až < 25 | 6 mg 2x denně | 12 mg | 3 mg 2x denně | 6 mg |
| 25 až < 35 | 8 mg 2x denně | 16 mg | 4 mg 2x denně | 8 mg |
| Potahované tablety 2,5 mg a 5,0 mg | ≥ 35 | 10 mg 2x denně | 20 mg | 5 mg 2x denně | 10 mg |

Na základě doporučení pro léčbu VTE u pediatrické populace musí být celkové trvání léčby upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4).

*Vynechaná dávka*

Vynechaná ranní dávka se má užít okamžitě, když si toho pacient všimne, a může být užita společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít pouze ten samý večer, pacient nemá užívat dvě dávky následující ráno. Pacient má následující den pokračovat v užívání doporučené pravidelné dávky 2x denně.

*Převedení léčby*

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek Eliquis (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 Eliquis*

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

*Převedení z přípravku Eliquis na léčbu VKA*

Pro pediatrické pacienty nejsou k dispozici žádné údaje.

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

*Porucha funkce ledvin*

*Dospělí pacienti*

U dospělých pacientů s lehkou 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 rekurence 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l) spojenou s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg, je snížení dávky nezbytné (viz výše uvedený bod týkající se Snížení dávky). Při absenci dalších kritérií pro snížení dávky (věk, tělesná hmotnost) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

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

* pro prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), pro léčbu DVT, léčbu PE a prevenci rekurence 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, a to 2,5 mg 2x denně.

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

*Pediatrická populace*

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

*Porucha funkce jater*

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

Přípravek Eliquis 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 lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugha). U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT) / aspartátaminotransferázy (AST) > 2x ULN nebo celkovým bilirubinem ≥ 1,5x ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Eliquis užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Eliquis mají být provedeny testy jaterních funkcí.

*Tělesná hmotnost*

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu fixní dávky podle úrovně tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).

*Pohlaví*

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Eliquis u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let nebyly stanoveny v jiných indikacích než léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence rekurence VTE. U novorozenců a pro jiné indikace nejsou dostupné žádné údaje (viz také bod 5.1). Použití přípravku Eliquis u novorozenců a u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let v jiných indikacích než léčba VTE a prevence rekurence VTE se tudíž nedoporučuje.

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

Způsob podání

Perorální podání

Každý sáček je určen pouze k jednorázovému použití. Eliquis obalené granule se smíchají s vodou, dětskou výživou, jablečným džusem nebo jablečným protlakem, jak je popsáno v návodu k použití. Tekutá směs se má podat do 2 hodin. Směs v jablečném protlaku se má podat okamžitě. U pacientů, kteří mají potíže s polykáním, lze tekutou směs též podat gastrostomickou sondou a nazogastrickou sondou.

Podrobné pokyny k použití tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v návodu k použití.

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

**4.4** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Riziko krvácení

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

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

Pro dospělé je k dispozici speciální reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující účinky apixabanu. Její bezpečnost a účinnost však nebyly u pediatrických pacientů stanoveny (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi mražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC k zástavě krvácení u jedinců, kterým byl podán apixaban.

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

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

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

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

Po operaci se souběžné podávání jiných inhibitorů agregace destiček spolu s apixabanem nedoporučuje (viz bod 4.5).

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

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

Pacienti s umělými srdečními chlopněmi

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s umělými srdečními chlopněmi a použití apixabanu se tudíž 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 má být vysazen nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení. To platí i pro výkony, 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 výkony, u nichž se očekává, že každé krvácení, které se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu nebo bude snadno kontrolovatelné.

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

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

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

Dočasné přerušení

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

Spinální/epidurální anestézie nebo punkce

Nejsou dostupné žádné údaje o načasování umístění nebo odstranění neuroaxiálního katétru u pediatrických pacientů užívajících apixaban. V takových případech apixaban vysaďte a zvažte krátkodobé parenterální antikoagulans.

Když se použije neuroaxiální anestezie (spinální/epidurální anestezie) nebo spinální/epidurální punkce, jsou pacienti léčení trombolytiky 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 katétrů nebo souběžné užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Zavedené epidurální nebo intratekální katétry 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 známkám a příznakům 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 výkonem má lékař zvážit potenciální benefit proti riziku u pacientů na antikoagulanciích nebo u těch, kteří mají dostávat antikoagulancia kvůli tromboprofylaxi.

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

*Pediatričtí pacienti*

Pediatričtí pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli hodnoceni a proto se podání apixabanu nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

*Dospělí pacienti*

Omezená klinická data ukazují zvýšenou koncentraci apixabanu v plazmě u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min), což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. V prevenci VTE při elektivní náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp), léčbě DVT, léčbě PE a prevenci rekurence 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 ≥ 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) ve spojení s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg dostávat nižší dávku apixabanu, a to 2,5 mg 2x denně (viz bod 4.2).

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

Tělesná hmotnost

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů 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 s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugha) (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů ALT/AST > 2x ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem ≥ 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)

U pediatrických pacientů, kteří současně dostávají systémovou léčbu silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, nejsou dostupné žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

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, itrakonazol, 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 apixabanu 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 i P-gp platí tato doporučení (viz bod 4.5):

- pro léčbu VTE se apixaban užívat nemá, protože může mít nižší účinnost.

U pediatrických pacientů, kteří současně dostávají systémovou léčbu silnými induktory CYP3A4 i P-gp, nejsou dostupné žádné klinické údaje (viz bod 4.5).

Operace zlomeniny v oblasti proximálního femuru

Apixaban nebyl hodnocen v klinických studiích z hlediska účinnosti a bezpečnosti u pacientů, kteří podstupují operaci 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 Eliquis obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

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

**4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí nebyly u pediatrických pacientů provedeny.

Níže uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělé populace a u pediatrické populace mají být zohledněna upozornění uvedená v bodě 4.4.

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

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

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

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

Induktory CYP3A4 a P‑gp

Současné podávání apixabanu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 i P‑gp, vedlo k přibližně 54% a 42% snížení průměrné AUC a Cmax 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 i P-gp 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 rekurence DVT a PE má apixaban užívat s opatrností.

Apixaban se nedoporučuje pro léčbu DVT a PE u pacientů dostávajících současně systémovou léčbu se silnými induktory CYP3A4 i P-gp, protože účinnost může být snížena (viz bod 4.4).

Antikoagulancia, inhibitory agregace destiček, SSRIs/SNRI a NSAID

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 katétru 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 apixabanu 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 Cmax apixabanu. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci destiček indukovanou kyselinou arachidonovou a žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení.

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

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

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

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 Cmax apixabanu o 15 % resp. 18 % nižší než při samostatném podání. Podání apixabanu 10 mg s famotidinem 40 mg nemělo žádný vliv na AUC nebo Cmax apixabanu.

Účinek apixabanu na jiné léčivé přípravky

*In vitro* studie apixabanu neprokázaly inhibiční účinek na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4 (IC50 > 45 µM) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 (IC50 > 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 Cmax digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P‑gp.

*Naproxen*

Současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a naproxenu (500 mg), běžně používaného NSAID, nemělo žádný vliv na AUC nebo Cmax naproxenu.

*Atenolol*

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

Aktivní uhlí

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

*Pediatrická populace*

Studie interakcí nebyly u pediatrických pacientů provedeny. Výše uvedené údaje o interakcích byly získány u dospělé populace a u pediatrické populace mají být zohledněna upozornění v bodě 4.4.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

O použití apixabanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech 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 mateřského 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 na zvířatech, kterým byl podáván apixaban, neprokázaly vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

**4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostního profilu

*Dospělá populace*

Apixaban byl studován ve více než sedmi klinických studiích fáze III zahrnujících přes 21 000 pacientů: přes 5 000 pacientů ve studiích VTEp, přes 11 000 pacientů ve studiích NVAF a přes 4 000 pacientů ve studiích léčby VTE (VTEt), s průměrnou celkovou expozicí 20 dnů, 1,7 roku a 221 dnů (v uvedeném pořadí) (viz bod 5.1).

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

Ve studiích VTEp mělo nežádoucí účinky celkem 11 % pacientů léčených apixabanem v dávce 2,5 mg 2x 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 rekta) 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 frekvencí s použitím následujících kategorií: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit) u dospělých pacientů pro VTEp, NVAF a VTEt a u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do < 18 let pro VTEt a prevenci rekurence VTE.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených v tabulce 2 pro pediatrické pacienty jsou odvozeny ze studie CV185325, ve které pacienti dostávali apixaban k léčbě VTE a prevenci rekurence VTE:

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky v tabulce**

| **Třídy orgánových systémů** | **Prevence VTE u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (VTEp)** | **Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVAF, s jedním nebo více rizikovými faktory (NVAF)** | **Léčba DVT a PE, a prevence rekurence DVT a PE (VTEt) u dospělých pacientů** | **Léčba VTE a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Poruchy krve a lymfatického systému* | | | | |
| Anemie | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Trombocytopenie | Méně časté | Méně časté | Časté | Časté |
| *Poruchy imunitního systému* | | | | |
| Hypersenzitivita, alergický otok a anafylaxe | Vzácné | Méně časté | Méně časté | Časté‡ |
| Pruritus | Méně časté | Méně časté | Méně časté\* | Časté |
| Angioedém | Není známo | Není známo | Není známo | Není známo |
| *Poruchy nervového systému* | | | | |
| Mozkové krvácení† | Není známo | Méně časté | Vzácné | Není známo |
| *Poruchy oka* | | | | |
| Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení) | Vzácné | Časté | Méně časté | Není známo |
| *Cévní poruchy* | | | | |
| Krvácení, hematom | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Hypotenze (včetně procedurální hypotenze) | Méně časté | Časté | Méně časté | Časté |
| Intraabdominální krvácení | Není známo | Méně časté | Není známo | Není známo |
| *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy* | | | | |
| Epistaxe | Méně časté | Časté | Časté | Velmi časté |
| Hemoptýza | Vzácné | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Krvácení do dýchacího traktu | Není známo | Vzácné | Vzácné | Není známo |
| *Gastrointestinální poruchy* | | | | |
| Nauzea | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Gastrointestinální krvácení | Méně časté | Časté | Časté | Není známo |
| Krvácení z hemoroidů | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Krvácení z úst | Není známo | Méně časté | Časté | Není známo |
| Hematochezie | Méně časté | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Rektální krvácení, krvácení z dásní | Vzácné | Časté | Časté | Časté |
| Retroperitoneální krvácení | Není známo | Vzácné | Není známo | Není známo |
| *Poruchy jater a žlučových cest* | | | | |
| Abnormální funkční jaterní test, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi | Méně časté | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy | Méně časté | Časté | Časté | Není známo |
| Zvýšená hladina alaninaminotransferázy | Méně časté | Méně časté | Časté | Časté |
| *Poruchy kůže a podkožní tkáně* | | | | |
| Kožní vyrážka | Není známo | Méně časté | Časté | Časté |
| Alopecie | Vzácné | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Erythema multiforme | Není známo | Velmi vzácné | Není známo | Není známo |
| Kožní vaskulitida | Není známo | Není známo | Není známo | Není známo |
| *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně* | | | | |
| Svalové krvácení | Vzácné | Vzácné | Méně časté | Není známo |
| *Poruchy ledvin a močových cest* | | | | |
| Hematurie | Méně časté | Časté | Časté | Časté |
| Antikoagulancii indukovaná nefropatie | Není známo | Není známo | Není známo | Není známo | |
| *Poruchy reprodukčního systému a prsu* | | | | |
| Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení | Méně časté | Méně časté | Časté | Velmi časté§ |
| *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace* | | | | |
| Krvácení v místě aplikace | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| *Vyšetření* | | | | |
| Pozitivní okultní krvácení | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| *Poranění, otravy a procedurální komplikace* | | | | |
| Kontuze | Časté | Časté | Časté | Časté |
| Krvácení po výkonu (včetně hematomu po výkonu, krvácení z rány, hematomu v místě cévního vpichu a krvácení v místě katétru), sekrece z rány, krvácení v místě incize (včetně hematomu v místě incize), operační krvácení | Méně časté | Méně časté | Méně časté | Časté |
| Traumatické krvácení | Není známo | Méně časté | Méně časté | Není známo |

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

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

‡Zahrnuje anafylaktickou reakci, lékovou hypersenzitivitu a hypersenzitivitu.

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

*Pediatrická populace*

Bezpečnost apixabanu byla studována v 1 klinické studii fáze I a 3 klinických studiích fáze II/III zahrnujících 970 pacientů. Z nich dostalo 568 pacientů jednu nebo více dávek apixabanu s průměrnou celkovou expozicí 1 den, 24 dnů, 331 dnů resp. 80 dnů (viz bod 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabanu ve formě vhodné pro jejich věk, upravené podle tělesné hmotnosti.

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

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pediatrických pacientů byly epistaxe a abnormální vaginální krvácení (viz tabulka 2, která obsahuje profil nežádoucích účinků a jejich frekvence podle indikace).

U pediatrických pacientů byly ve srovnání s dospělými léčenými apixabanem častěji hlášeny epistaxe (velmi časté), abnormální vaginální krvácení (velmi časté), hypersenzitivita a anafylaxe (časté), pruritus (časté), hypotenze (časté), hematochezie (časté), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (časté), alopecie (časté) a krvácení po výkonu (časté), ale ve stejné kategorii frekvence jako u pediatrických pacientů v rameni se standardní léčbou (SOC); jedinou výjimkou bylo abnormální vaginální krvácení, které bylo v rameni se SOC hlášeno jako časté. Ve všech případech kromě jednoho byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz u pediatrických pacientů, kteří současně dostávali chemoterapii pro základní malignitu.

Použití apixabanu může být spojeno s vyšším rizikem okultního nebo zjevného krvácení z kterékoli tkáně nebo orgánu, které může vést k posthemoragické anemii. Známky, příznaky a závažnost se liší 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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Předávkování**

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

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

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

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

V situacích, kdy je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je pro dospělé k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (andexanet alfa) (viz bod 4.4). Také je možné zvážit podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků apixabanu, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž během 4 hodin od začátku 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.

Speciální reverzní látka (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamické účinky apixabanu není u pediatrické populace stanovena (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi mražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa.

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

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Apixaban také vykazuje anti-Factor Xa působení (AXA), které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních soupravách AXA, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Výsledky pediatrických studií s apixabanem naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA je konzistentní s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku apixabanu jako selektivního inhibitoru FXa. Níže uvedené výsledky AXA byly získány pomocí stanovení STA® Liquid Anti-Xa Apixaban.

V úrovních tělesné hmotnosti 9 až ≥ 35 kg ve studii CV185155 byl geometrický průměr (%CV, Coefficient of Variation - koeficient variace) AXA min a AXA max v rozmezí 27,1 (22,2) ng/ml až 71,9 (17,3) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 30,3 (22) ng/ml a 80,8 (16,8) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 2,5 mg 2x denně.

V úrovních tělesné hmotnosti 6 až ≥ 35 kg ve studii CV185362 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 67,1 (30,2) ng/ml až 213 (41,7) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 71,3 (61,3) ng/ml a 230 (39,5) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozsazích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

V úrovních tělesné hmotnosti 6 až ≥ 35 kg ve studii CV185325 byl geometrický průměr (%CV) AXA min a AXA max v rozmezí 47,1 (57,2) ng/ml až 146 (40,2) ng/ml, což odpovídá geometrickému průměru (%CV) Cminss a Cmaxss 50 (54,5) ng/ml a 144 (36,9) ng/ml. Expozice dosažené v těchto rozmezích AXA s použitím režimu dávkování pro pediatrické pacienty byly srovnatelné s hodnotami pozorovanými u dospělých, kteří dostávali apixaban v dávce 5 mg 2x denně.

Předpokládaná expozice v ustáleném stavu a aktivita proti faktoru Xa pro pediatrické studie naznačuje, že v celkové populaci bylo kolísání koncentrací apixabanu a AXA mezi maximálními a minimálními hodnotami v ustáleném stavu přibližně 3násobné (min, max: 2,65–3,22).

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

*Léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence rekurence VTE u pediatrických pacientů ve věku od 28* *dnů do < 18* *let*

Studie CV185325 byla randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená, multicentrická studie apixabanu pro léčbu VTE u pediatrických pacientů. Tato popisná studie účinnosti a bezpečnosti zahrnovala 217 pediatrických pacientů; vyžadujících antikoagulační léčbu VTE a prevenci rekurence VTE; 137 pacientů ve věkové skupině 1 (12 až < 18 let), 44 pacientů ve věkové skupině 2 (2 až < 12 let), 32 pacientů ve věkové skupině 3 (28 dnů až < 2 roky) a 4 pacienty ve věkové skupině 4 (od narození do < 28 dnů). Index VTE byl potvrzen snímkem a byl určen nezávisle. Před randomizací byli pacienti léčeni antikoagulační SOC po dobu až 14 dnů (průměrná (SD) doba trvání léčby antikoagulační SOC před zahájením podávání hodnoceného léku byla 4,8 (2,5) dne a u 92,3 % pacientů byla zahájena za ≤ 7 dnů). Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do skupiny s apixabanem v lékové formě vhodné pro jejich věk (dávky upravené podle tělesné hmotnosti ekvivalentní u dospělých nasycovací dávce 10 mg 2x denně po dobu 7 dnů, po které následovala dávka 5 mg 2x denně) nebo skupiny se standardní léčbou (SOC). U pacientů ve věku 2 až < 18 let se standardní léčba skládala z heparinů s nízkou molekulovou hmotností (LMWH), nefrakcionovaných heparinů (UFH) nebo antagonistů vitaminu K (VKA). U pacientů ve věku 28 dnů až < 2 roky bude standardní léčba omezena na hepariny (UFH nebo LMWH). Hlavní fáze léčby trvala 42 až 84 dnů u pacientů ve věku < 2 roky a 84 dnů u pacientů ve věku > 2 roky. Pacienti ve věku 28 dnů až < 18 let, kteří byli randomizováni do skupiny dostávající apixaban, měli možnost pokračovat v léčbě apixabanem dalších 6 až 12 týdnů v prodloužené fázi.

Primární cílový parametr účinnosti byl složený ukazatel snímkem potvrzené a pozitivně posouzené symptomatické a asymptomatické rekurence VTE a úmrtí souvisejícího s VTE. U žádného z pacientů v žádné z léčebných skupin nedošlo k úmrtí souvisejícímu s VTE. Celkem 4 pacienti (2,8 %) ve skupině s apixabanem a 2 pacienti (2,8 %) ve skupině se standardní léčbou měli nejméně jednu přisouzenou symptomatickou nebo asymptomatickou příhodu rekurence VTE.

Střední rozsah expozic u 143 léčených pacientů v rameni s apixabanem byl 84 dnů. U 67 (46,9 %) pacientů expozice překročila 84 dnů. Primární cílový parametr bezpečnosti, složený ukazatel závažného krvácení a CRNM krvácení, byl pozorován u 2 (1,4 %) pacientů na apixabanu ve srovnání s 1 (1,4 %) pacientem na SOC, s RR 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). Ve všech případech to zahrnovalo CRNM krvácení. Nezávažné krvácení bylo hlášeno u  51 (35,7 %) pacientů ve skupině s apixabanem a 21 (29,6 %) pacientů ve skupině se SOC, s RR 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Závažné krvácení bylo definováno jako krvácení splňující jedno nebo více z následujících kritérií: (I) fatální krvácení; (II) klinicky zjevné krvácení doprovázené snížením Hgb nejméně 20 g/l (2 g/dl) během 24 hodin; (III) krvácení retroperitoneální, pulmonální, intrakraniální nebo jinak zasahující centrální nervový systém; a (IV) krvácení vyžadující chirurgickou intervenci na operačním sále (včetně intervenční radiologie).

CRNM krvácení bylo definováno jako krvácení splňující jedno nebo více z následujících kritérií: (I) klinicky zjevné krvácení, kdy je podána krevní transfuze a které nelze přisoudit pacientovu základnímu onemocnění a (II) krvácení vyžadující lékařskou nebo chirurgickou intervenci k obnovení hemostáze, jiným způsobem než na operačním sále.

Nezávažné krvácení bylo definováno jako jiné krvácení buď zjevné nebo prokázané makroskopicky, které nesplňuje kritéria výše pro závažné krvácení nebo klinicky významné nezávažné krvácení. Menstruační krvácení bylo klasifikováno jako nezávažné místo klinicky významného nezávažného krvácení.

U 53 pacientů, kteří vstoupili do prodloužené fáze a byli léčeni apixabanem, nebyla hlášena žádná příhoda symptomatické nebo asymptomatické rekurence VTE nebo mortality související s VTE. U žádných pacientů v prodloužené fázi nedošlo k příhodě pozitivně posouzeného závažného nebo CRNM krvácení. U osmi (8/53; 15,1 %) pacientů v prodloužené fázi došlo k příhodám nezávažného krvácení.

Ve skupině s apixabanem došlo ke 3 úmrtím a ve skupině se standardní léčbou k 1 úmrtí; zkoušející lékař všechny vyhodnotil jako nesouvisející s léčbou. Žádné z těchto úmrtí nebylo způsobeno VTE nebo krvácivou příhodou dle posouzení nezávislé komise pro posuzování příhod.

Databáze bezpečnosti pro apixaban u pediatrických pacientů je založena na studii CV185325 pro léčbu VTE a prevenci rekurence VTE, doplněné o studii PREVAPIX-ALL a studii SAXOPHONE v primární profylaxi VTE, a jednodávkové studii CV185118. Obsahuje 970 pediatrických pacientů, z nichž 568 dostávalo apixaban.

Neexistuje žádná schválená pediatrická indikace pro primární profylaxi VTE.

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

Ve studii PREVAPIX-ALL bylo randomizováno celkem 512 pacientů ve věku ≥ 1 až < 18 s nově diagnostikovanými ALL nebo LL léčených indukční chemoterapií zahrnující asparaginázu podávanou zavedeným centrálním žilním katétrem v poměru 1 : 1 k nezaslepené tromboprofylaxi apixabanem nebo ke standardní profylaxi (bez systémové antikoagulační léčby). Apixaban byl podáván v režimu fixních dávek odstupňovaných podle tělesné hmotnosti navrženém tak, aby bylo dosaženo expozic srovnatelných s expozicemi u dospělých, jimž byla podávána dávka 2,5 mg 2x denně (viz tabulka 3). Apixaban byl podáván ve formě tablety 2,5 mg, tablety 0,5 mg nebo perorálního roztoku o koncentraci 0,4 mg/ml. Medián trvání expozice v rameni s apixabanem byl 25 dnů.

**Tabulka 3: Dávkování apixabanu ve studii PREVAPIX-ALL**

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

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

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

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

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

**Tabulka 4: Dávkování apixabanu ve studii SAXOPHONE**

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

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

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

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Apixaban je rychle absorbován a dosahuje maximální koncentrace (Cmax) u pediatrických pacientů přibližně za 2 hodiny po podání jednorázové dávky.

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

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

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

Expozice po podání rozdrcené 5mg tablety apixabanu rozmíchané v 60 ml G5W a podané nazogastrickou sondou byla podobná expozici pozorované v jiných klinických studiích zahrnujících zdravé subjekty, kteří užili 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 dospělých lidí přibližně 87 %. Distribuční objem (Vss) je přibližně 21 litrů.

Biotransformace a eliminace

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

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

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

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

Porucha funkce ledvin

U pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 let je těžká porucha funkce ledvin definována jako odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) menší než 30 ml/min/1,73 m2 plochy povrchu těla (BSA). V tabulce 5 níže jsou shrnuty prahové hodnoty definující těžkou poruchu funkce ledvin podle pohlaví a postnatálního věku u pacientů mladších 2 let ve studii CV185325; každá odpovídá eGFR < 30 ml/min/1,73 m2 BSA u pacientů ve věku ≥ 2 let.

**Tabulka 5: Prahové hodnoty způsobilosti eGFR pro studii CV185325**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Postnatální věk (pohlaví)** | **Referenční rozsah GFR**  **(ml/min/1,73 m2)** | **Prahová hodnota způsobilosti pro eGFR\*** |
| 1 týden (chlapci a dívky) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2–8 týdnů (chlapci a dívky) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 týdnů až < 2 roky (chlapci a dívky) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2–12 let (chlapci a dívky) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13–17 let (chlapci) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13–17 let (dívky) | 126 ± 22 | ≥ 30 |
| \*Práh způsobilosti pro účast ve studii CV185325, kde byla odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) vypočtena podle aktualizované Schwartzovy rovnice u lůžka (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Tato prahová hodnota dle protokolu odpovídala eGFR, pod kterou se u potenciálního pacienta mělo za to, že má „nedostatečnou funkci ledvin“, která znemožňovala účast ve studii CV185325. Každá prahová hodnota byla definována jako eGFR < 30 % z 1 směrodatné odchylky (SD) pod referenčním rozsahem GFR pro daný věk a pohlaví. Prahové hodnoty pro pacienty ve věku < 2 roky odpovídají eGFR < 30 ml/min/1,73 m2, konvenční definici těžkého selhání ledvin u pacientů ve věku > 2 let. | | |

Pediatričtí pacienti s glomerulární filtrací ≤ 55 ml/min/1,73 m2 se studie CV185325 neúčastnili, i když pacienti s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m2 BSA) byli způsobilí. Na základě údajů pro dospělé a omezených údajů u všech pediatrických pacientů léčených apixabanem není u pediatrických pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky. Apixaban se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4).

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

Pokud byla u dospělých pacientů v konečném stádiu 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

Apixaban nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater.

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

Pohlaví

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

U dospělých byla expozice apixabanu u žen o přibližně 18 % vyšší než u mužů.

Etnický původ a rasa

Rozdíly ve farmakokinetických vlastnostech týkajících se etnického původu a rasy nebyly u pediatrických pacientů hodnoceny.

Tělesná hmotnost

Podávání apixabanu pediatrickým pacientům je založeno na režimu fixní dávky podle úrovně tělesné hmotnosti.

U dospělých 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 %.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika FD cílovými body (anti-Factor Xa aktivita [AXA], INR, PT, aPTT) byl u dospělých hodnocen po podání širokého rozmezí dávek (0,5–50 mg). Stejně tak výsledky hodnocení FK/FD apixabanu u pediatrických pacientů naznačují lineární vztah mezi koncentrací apixabanu a AXA. To je v souladu s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

**6.** **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro granule

laktóza

mikrokrystalická celulóza (E460)

sodná sůl kroskarmelózy (E468)

natrium-lauryl-sulfát (E487)

magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva

monohydrát laktózy

hypromelosa (E464)

oxid titaničitý (E171)

triacetin (E1518)

červený oxid železitý (E172)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Po smíchání léčivého přípravku s vodou, dětskou výživou nebo jablečným džusem musí být tekutá směs použita do 2 hodin.

Směs s jablečným protlakem musí být použita okamžitě.

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

Dětský bezpečnostní sáček z hliníkové fólie s 1x 0,5mg obalenou granulí.

Dětský bezpečnostní sáček z hliníkové fólie s 3x  0,5mg obalenou granulí.

Dětský bezpečnostní sáček z hliníkové fólie s 4x  0,5mg obalenou granulí.

Jedna krabička obsahuje 28 sáčků.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Podrobné pokyny k přípravě a podání dávky jsou uvedeny v návodu k použití.

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

**7.** **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/691/017

EU/1/11/691/018

EU/1/11/691/019

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. května 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 11. ledna 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

**PŘÍLOHA II**

**A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

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

# A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží:

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

Itálie

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Německo

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare

Irsko

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 význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
* **Další opatření k minimalizaci rizik**

MAH zajistí, aby ve všech členských státech, kde je přípravek Eliquis uváděn na trh, byl všem zdravotníkům, u kterých se očekává, že mohou předepisovat přípravek Eliquis, byly poskytnuty následující edukační materiály nebo jim byl zajištěn přístup k těmto materiálům:

* Souhrn údajů o přípravku
* Pokyny k předepisování
* Karta pacienta

Všichni pacienti a/nebo pečovatelé o pediatrické pacienty, kteří dostávají přípravek Eliquis, dostanou kartu pacienta (je součástí každého balení léčivého přípravku).

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 Eliquis
* Pokyny týkající se chirurgického výkonu a invazivní procedury a dočasného přerušení podávání
* Léčba případů předávkování a krvácení
* Použití koagulačních testů a jejich interpretace.
* Nutnost poskytnutí karty pacienta všem pacientům a/nebo pečovatelům o pediatrické pacienty a jejich poučení o:

- Známkách nebo příznacích krvácení a kdy se obrátit na lékaře

- Důležitosti dodržovat léčbu

- Nutnosti nosit stále s sebou kartu pacienta

- Potřebě informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají Eliquis, pokud mají podstoupit chirurgický výkon nebo invazivní proceduru

Klíčové prvky pro kartu pacienta:

* Známky nebo příznaky krvácení a kdy se obrátit na lékaře
* Důležitost dodržovat léčbu
* Nutnost nosit stále s sebou kartu pacienta
* Potřeba informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají Eliquis, pokud mají podstoupit chirurgický výkon nebo invazivní proceduru

**PŘÍLOHA III**

**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

# A. OZNAČENÍ NA OBALU

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**  **KRABIČKA 2,5 mg** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Eliquis 2,5 mg potahované tablety

apixaban

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

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg apixabanu.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK** |

Přípravek obsahuje laktózu a sodík. Pro další informaci si přečtěte příbalovou informaci.

|  |
| --- |
| **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ** |

potahovaná tableta

10 potahovaných tablet

20 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

60 x 1 potahovaná tableta

100 x 1 potahovaná tableta

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** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA** |

EU/1/11/691/001

EU/1/11/691/002

EU/1/11/691/003

EU/1/11/691/004

EU/1/11/691/005

EU/1/11/691/013

EU/1/11/691/015

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ** |

|  |
| --- |
| **15. NÁVOD K POUŽITÍ** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

Eliquis 2,5 mg

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR 2,5 mg** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Eliquis 2,5 mg tablety

apixaban

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR 2,5 mg (Symbol)** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Eliquis 2,5 mg tablety

apixaban

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

symbol slunce

symbol měsíce

|  |
| --- |
| **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**  **KRABIČKA 5 mg** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Eliquis 5 mg potahované tablety

apixaban

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

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg apixabanu.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK** |

Přípravek obsahuje laktózu a sodík. Pro další informaci si přečtěte příbalovou informaci.

|  |
| --- |
| **4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ** |

potahovaná tableta

14 potahovaných tablet

20 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

100 x 1 potahovaná tableta

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** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA** |

EU/1/11/691/006

EU/1/11/691/007

EU/1/11/691/008

EU/1/11/691/009

EU/1/11/691/010

EU/1/11/691/011

EU/1/11/691/012

EU/1/11/691/014

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ** |

|  |
| --- |
| **15. NÁVOD K POUŽITÍ** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU** |

Eliquis 5 mg

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

1. **JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**  **BLISTR 5 mg** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU** |

Eliquis 5 mg tablety

apixaban

|  |
| --- |
| **2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** |

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

|  |
| --- |
| **3. POUŽITELNOST** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. JINÉ** |

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA A ŠTÍTEK LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eliquis 0,15 mg granule v tobolce k otevření

apixaban

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

Jedna tobolka k otevření obsahuje 0,15 mg apixabanu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Přípravek obsahuje sacharózu. Pro další informaci si přečtěte příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Granule v tobolce k otevření

28 tobolek k otevření

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a návod k použití.

Tobolku k otevření nepolykejte. Otevřete ji a obsah smíchejte s tekutinou.

Perorální podání po rekonstituci

**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**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/691/016 (28 tobolek k otevření obsahujících granule)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Krabička: Eliquis 0,15 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**

**KRABIČKA NA SÁČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eliquis 0,5 mg obalená granule v sáčku

apixaban

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

Jeden 0,5mg sáček obsahuje jednu 0,5mg obalenou granuli po 0,5 mg apixabanu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Přípravek obsahuje laktózu a sodík. Pro další informaci si přečtěte příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Obalená granule v sáčku

28 sáčků

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a návod k použití.

K perorálnímu podání po rekonstituci

**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**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/691/017 (28 sáčků, každý sáček obsahující 1 obalenou granuli)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Eliquis 0,5 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 MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČEK**

1. **NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Eliquis 0,5 mg obalená granule

apixaban

perorální podání

1. **ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

1. **NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BMS/Pfizer EEIG

1. **POUŽITELNOST**

EXP

1. **ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

1. **JINÉ**

1 granule (0,5 mg)

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA NA SÁČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eliquis 1,5 mg obalené granule v sáčku

apixaban

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

Jeden 1,5mg sáček obsahuje tři 0,5mg obalené granule po 0,5 mg apixabanu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Přípravek obsahuje laktózu a sodík. Pro další informaci si přečtěte příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Obalené granule v sáčku

28 sáčků

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a návod k použití.

K perorálnímu podání po rekonstituci

**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**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/691/018 (28 sáčků, každý sáček obsahující 3 obalené granule)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Eliquis 1,5 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 MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČEK**

1. **NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Eliquis 1,5 mg obalená granule

apixaban

perorální podání

1. **ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

1. **NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BMS/Pfizer EEIG

1. **POUŽITELNOST**

EXP

1. **ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

1. **JINÉ**

3 granule (1,5 mg)

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA NA SÁČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eliquis 2 mg obalené granule v sáčku

apixaban

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

Jeden 2,0mg sáček obsahuje čtyři obalené granule po 0,5 mg apixabanu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Přípravek obsahuje laktózu a sodík. Pro další informaci si přečtěte příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Obalené granule v sáčku

28 sáčků

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a návod k použití.

K perorálnímu podání po rekonstituci

**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**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/691/019 (28 sáčků, každý sáček obsahující 4 obalené granule)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Eliquis 2 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 MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČEK**

1. **NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Eliquis 2 mg obalené granule

apixaban

perorální podání

1. **ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

1. **NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BMS/Pfizer EEIG

1. **POUŽITELNOST**

EXP

1. **ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

1. **JINÉ**

4 granule (2 mg)

|  |
| --- |
| **KARTA PACIENTA** |

**Eliquis (apixaban)**

**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 Eliquis (apixaban) k zabránění tvorby krevních sraženin.**

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

Jméno:

Datum narození:

Indikace:

Dávka: mg 2x denně

Jméno lékaře:

Telefon lékaře:

**Informace pro pacienty**

* Užívejte Eliquis pravidelně podle pokynů. Jestliže vynecháte ranní dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a lze ji užít společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít pouze ten samý večer. Neužívejte další ráno dvě dávky, místo toho další den pokračujte podle svého doporučeného rozpisu dávkování 2x denně.
* Nevysazujte Eliquis, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem, protože se vystavujete riziku mozkové mrtvice nebo jiné komplikace.
* Eliquis pomáhá ředit krev. Může ale zvýšit riziko krvácení.
* Známky a příznaky krvácení zahrnují modřiny nebo krvácení pod kůží, dehtovitě 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 Eliquis.

{MMM YYYY}

**Informace pro zdravotnické pracovníky**

* Eliquis (apixaban) je perorální antikoagulans působící přímou selektivní inhibicí faktoru Xa.
* Eliquis může zvýšit riziko krvácení. V případě závažných příhod krvácení musí být okamžitě vysazen.
* Léčba přípravkem Eliquis 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 SmPC.
* Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa.

|  |
| --- |
| **KARTA PACIENTA**  **ELIQUIS (apixaban) [pediatrická populace]** |

**Eliquis (apixaban)**

**Karta pacienta**

**Tuto kartu má mít dítě nebo pečovatel stále u sebe.**

**Ukažte tuto kartu lékárníkovi, stomatologovi a každému zdravotnickému pracovníkovi před zahájením léčby.**

**Podstupuji antikoagulační léčbu přípravkem Eliquis (apixaban) k zabránění tvorby krevních sraženin.**

**Vyplňte prosím tuto část nebo o to požádejte lékaře.**

Jméno:

Datum narození:

Indikace:

Tělesná hmotnost:

Dávka: mg 2x denně

Jméno lékaře:

Telefon lékaře:

**Informace pro pacienty/pečovatele**

* Užívejte/podávejte Eliquis pravidelně podle pokynů. Jestliže vynecháte ranní dávku, užijte/podejte ji, jakmile si vzpomenete, a lze ji užít/podat společně s večerní dávkou. Vynechanou večerní dávku lze užít/podat pouze ten samý večer. Neužívejte/nepodávejte další ráno dvě dávky, místo toho další den pokračujte podle doporučeného rozpisu dávkování 2x denně.
* Nevysazujte Eliquis, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem, protože pacient může být ohrožen krevní sraženinou nebo jinými komplikace.
* Eliquis pomáhá ředit krev. Může ale zvýšit riziko krvácení.
* Známky a příznaky krvácení zahrnují modřiny nebo krvácení pod kůží, dehtovitě 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 pacient potřebuje chirurgický výkon nebo jakoukoli invazivní proceduru, informujte poskytovatele zdravotní péče, že dítě užívá přípravek Eliquis.

{MMM RRRR}

**Informace pro zdravotnické pracovníky**

* Přípravek Eliquis (apixaban) je perorální antikoagulans působící přímou selektivní inhibicí faktoru Xa.
* Přípravek Eliquis může zvýšit riziko krvácení. V případě závažných příhod krvácení musí být okamžitě vysazen.
* Léčba přípravkem Eliquis 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 SmPC.
* Pro dospělé je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa, ale jeho bezpečnost a účinnost nebyly u pediatrických pacientů stanoveny (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa).

# B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Eliquis 2,5 mg potahované tablety**

apixaban

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

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

**Co naleznete v této příbalové informaci**:

1. Co je přípravek Eliquis a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eliquis užívat

3. Jak se přípravek Eliquis užívá

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak přípravek Eliquis uchovávat

6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Eliquis a k čemu se používá**

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

Přípravek Eliquis se u dospělých používá:

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

Přípravek Eliquis se používá u dětí ve věku od 28 dnů do méně než 18 let k léčbě krevních sraženin a k zabránění opakované tvorby krevních sraženin v žilách a cévách plic.

Doporučená dávka podle tělesné hmotnosti je uvedena v bodě 3.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eliquis užívat**

**Neužívejte přípravek Eliquis**

* 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 rytmu (arytmie).

**Upozornění a opatření**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru před zahájením užívání tohoto léku, pokud se u Vás vyskytuje kterýkoli 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;
* **těžká porucha funkce ledvin nebo jste-li dialyzován(a)**;
* **jaterní potíže v současné době nebo v anamnéze (v minulosti)**;
  + Tento léčivý přípravek se užívá s opatrností u pacientů se známkami poruchy funkce jater.
* **měl(a) jste zavedenou hadičku (katétr) nebo injekci aplikovanou do páteřního kanálu (**v rámci anestézie nebo ke zmírnění bolesti), lékař Vám sdělí, abyste užil(a) tento léčivý přípravek za 5 hodin nebo více po odstranění katétru;
* máte **umělou srdeční chlopeň**;
* lékař zjistí, že Váš krevní tlak je nestabilní, nebo je plánována další léčba nebo chirurgický výkon k odstranění krevní sraženiny z plic.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Eliquis je zapotřebí

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

Jestliže potřebujete podstoupit operaci nebo výkon, který by mohl způsobit krvácení, může Vás 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 léčivý přípravek se nedoporučuje u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg.

**Další léčivé přípravky a přípravek Eliquis**

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 Eliquis. Lékař rozhodne, zda máte být přípravkem Eliquis léčen(a) zároveň s užíváním těchto léků a do jaké míry bude potřeba Váš stav sledovat.

Následující léky mohou zvyšovat účinek přípravku Eliquis a zvyšovat riziko nežádoucího krvácení:

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

Následující léky mohou snižovat schopnost přípravku Eliquis bránit tvorbě krevních sraženin:

* **léky k prevenci epilepsie nebo epileptických záchvatů** (např. fenytoin apod.);
* **třezalka tečkovaná** (rostlinný přípravek používaný 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 Eliquis na těhotenství a na nenarozené dítě není znám. V těhotenství nemáte tento léčivý přípravek užívat. **Ihned informujte svého lékaře**, pokud otěhotníte v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem.

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

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

**Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík**

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

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

**3. Jak se přípravek Eliquis** **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 Eliquis 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 Eliquis. Tabletu lze těsně před užitím rozdrtit a smíchat s vodou nebo 5% roztokem glukózy ve vodě nebo s jablečným džusem či jablečným protlakem.

**Pokyny pro rozdrcení:**

* Rozdrťte tablety paličkou v hmoždíři.
* Přesypejte pečlivě všechen 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, které jste použil(a) k rozdrcení tablet, a nádobu s malým množstvím vody nebo jiné zmiňované tekutiny (např. 30 ml) a roztok vypijte.

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

**Užívejte přípravek Eliquis podle doporučení k těmto účelům:**

Zabránění tvorby krevních sraženin po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu.

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

První tabletu užijte za 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 Eliquis **5 mg** 2x denně.

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

* máte **výrazně sníženou funkci ledvin**;
* **platí pro Vás dvě 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 tableta ráno a jedna večer. Lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

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

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

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

K zabránění opakované tvorby krevních sraženin po dokončení 6 měsíců léčby:

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

Lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

Použití u dětí a dospívajících

K léčbě krevních sraženin a předcházení opětovnému výskytu krevních sraženin v žilách nebo cévách plic.

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

Snažte se užívat nebo podávat dávku každý den ve stejnou dobu, aby měla co nejlepší léčebný účinek.

Dávka přípravku Eliquis závisí na tělesné hmotnosti a bude vypočítána lékařem.

Doporučená dávka pro děti a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 35 kg je **čtyři tablety** přípravku Eliquis **2,5 mg** 2x denně po dobu prvních 7 dnů, například čtyři tablety ráno a čtyři večer.

Po 7 dnech je doporučená dávka **dvě tablety** přípravku Eliquis **2,5 mg** 2x denně, například dvě tablety ráno a dvě večer.

Pro rodiče nebo pečovatele: dítě pozorujte, abyste se ujistil(a), že užije celou dávku.

Je důležité dodržovat plánované návštěvy lékaře, protože když se tělesná hmotnost změní, může být potřeba změnit i dávku.

**Lékař může změnit Vaši antikoagulační léčbu následujícími způsoby:**

* *Přechod z přípravku Eliquis na antikoagulační lék (lék proti srážlivosti).*

Přestaňte užívat přípravek Eliquis. Zahajte léčbu antikoagulačními léky (např. heparinem) v době, kdy byste užil(a) další tabletu.

* *Přechod z antikoagulačních léků na přípravek Eliquis.*

Přestaňte užívat antikoagulační léky. Zahajte léčbu přípravkem Eliquis v době, kdy byste užil(a) další dávku antikoagulačního léku, pak pokračujte normálním způsobem.

* *Přechod z léčby antikoagulačním přípravkem obsahujícím antagonistu vitaminu K (např. warfarin) na přípravek Eliquis.*

Přestaňte užívat lék obsahující antagonistu vitaminu K. Lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte začít užívat přípravek Eliquis.

* *Přechod z léčby přípravkem Eliquis na antikoagulační léčbu obsahující antagonistu vitaminu K (např. warfari*n).

Jestliže Vám lékař řekne, že máte začít užívat lék obsahující antagonistu vitaminu K, užívejte dál přípravek Eliquis nejméně dva dny po své první dávce léku obsahujícího antagonistu vitaminu K. Lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte přestat užívat přípravek Eliquis.

**Pacienti podstupující kardioverzi**

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

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Eliquis, než jste měl(a)**

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

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

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek** **Eliquis**

* Pokud vynecháte ranní dávku, užijte ji hned, jakmile si vzpomenete a lze ji rovněž užít společně s večerní dávkou.
* Vynechanou večerní dávku lze užít pouze ten samý večer. Neužívejte další ráno dvě dávky, místo toho další den pokračujte podle svého doporučeného rozpisu dávkování 2x denně.

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

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Eliquis**

Nepřestávejte užívat tento léčivý 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 Eliquis se může podávat na tři různé zdravotní stavy. Známé 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 léčivého přípravku krvácení, které může v některých případech ohrožovat na životě a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.

Jsou známé následující nežádoucí účinky, jestliže užíváte přípravek Eliquis k zabránění tvorby krevních sraženin po operaci s náhradou kyčelního nebo kolenního kloubu:

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

* Anemie, která může způsobit únavu a bledost;
* Krvácení zahrnující:
* tvorba modřin a otoků;
* Nauzea (pocit na zvracení).

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

* Snížení počtu krevních destiček v 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 hodnot 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. **Ihned kontaktujte svého lékaře**, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli 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 cév (vaskulitida), který může vést ke kožní vyrážce nebo nápadným plochým červeným kulatým skvrnám pod povrchem kůže nebo k podlitinám.
* Krvácení v ledvinách, někdy provázené přítomností krve v moči, což vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (antikoagulancii indukovaná nefropatie).

Jsou známé následující nežádoucí účinky, jestliže užíváte přípravek Eliquis proti tvorbě krevních sraženin v srdci a jste pacient/pacientka s nepravidelným srdečním rytmem a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem.

**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;
* Anemie, která může způsobit únavu a bledost;
* Nízký krevní tlak, který může způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost;
* Nauzea (pocit na zvracení);
* 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 hladiny 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. I**hned kontaktujte svého lékaře**, 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 vést ke kožní vyrážce nebo nápadným plochým červeným kulatým skvrnám pod povrchem kůže nebo k podlitinám.
* Krvácení v ledvinách, někdy provázené přítomností krve v moči, což vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (antikoagulancii indukovaná nefropatie).

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny při užívání přípravku Eliquis 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;
* Anemie, která může způsobit únavu a bledost;
* Snížení počtu krevních destiček ve Vaší krvi (které může ovlivnit krevní srážlivost);
* Pocit na zvracení (nauzea);
* 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. **Ihned kontaktujte svého lékaře**, pokud se u Vás vyskytnou některé z uvedených příznaků.
* Krevní testy mohou prokázat:
* abnormální funkci jater;
* zvýšení hodnot některých jaterních enzymů;
* zvýšení hladiny bilirubinu, produktu rozpadu červených krvinek, které může způsobit zežloutnutí kůže a očí.

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

* Krvácení:
* do mozku nebo páteřního kanálu;
* do plic.

**Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)**

* Krvácení:
* do břicha nebo do prostoru za dutinou břišní.
* Kožní vyrážka, která může tvořit puchýře a vypadá jako terčíky (tmavé tečky uprostřed obklopené světlejší oblastí s tmavým vnějším okrajem) *(erythema multiforme)*;
* Zánět krevních cév (vaskulitida), který může vést ke kožní vyrážce nebo nápadným plochým červeným kulatým skvrnám pod povrchem kůže nebo k podlitinám.
* Krvácení v ledvinách, někdy provázené přítomností krve v moči, což vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (antikoagulancii indukovaná nefropatie).

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

**Okamžitě informujte lékaře dítěte**, pokud zpozorujete kterýkoli z těchto příznaků:

- Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otok v obličeji, rtů, úst, jazyka a/nebo krku a ztížené dýchání. Frekvence těchto nežádoucích účinků je častá (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů).

Nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících léčených přípravkem Eliquis byly obecně podobného typu jako u dospělých a byly především mírné až střední závažnosti. Nežádoucí účinky, které byly u dětí a dospívajících pozorovány častěji, byly krvácení z nosu a abnormální vaginální krvácení (z pochvy).

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

- Krvácení zahrnující:

- krvácení z pochvy;

- krvácení z nosu.

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

- Krvácení zahrnující:

- krvácení z dásní;

- krev v moči;

- podlitiny a otoky;

- krvácení ze střeva nebo konečníku;

- jasná/červená krev ve stolici;

- krvácení, které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve z chirurgické rány/řezu (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce;

- Ztráta vlasů;

- Anemie, která může způsobit únavu a bledost;

- Snížení počtu krevních destiček v krvi dítěte (které může ovlivnit krevní srážlivost);

- Pocit na zvracení (nauzea);

- Kožní vyrážka;

- Svědění;

- Nízký krevní tlak, který může u dítěte způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost;

Krevní testy mohou prokázat:

* abnormální funkci jater;
* zvýšení hodnot některých jaterních enzymů;
* zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy (ALT).

**Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)**

- Krvácení:

* do břicha nebo do prostoru za dutinou břišní;
* do žaludku;
* z očí;
* z úst;
* z hemoroidu;
* z úst nebo krev ve vykašlaném hlenu;
* do mozku nebo páteřního kanálu;
* do plic;
* do svalů;
* 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 vést ke kožní vyrážce nebo nápadným plochým červeným kulatým skvrnám pod povrchem kůže nebo k podlitinám;

- Krevní testy mohou prokázat:

- zvýšenou hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT);

- testy prokazující krev ve stolici nebo moči.

* Krvácení v ledvinách, někdy provázené přítomností krve v moči, což vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (antikoagulancii indukovaná nefropatie).

**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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Eliquis uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a 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 Eliquis obsahuje**

* Léčivou látkou je apixaban. Jedna tableta obsahuje 2,5 mg apixabanu.
* Pomocnými látkami jsou:
* Jádro tablety: **laktóza** (viz bod 2 „Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 „Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát (E470b);
* Potahová vrstva tablety: **monohydrát laktózy** (viz bod 2 „Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin, žlutý oxid železitý (E172).

**Jak přípravek Eliquis vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahované tablety jsou žluté, kulaté (o průměru 6 mm) a označeny „893“ na jedné straně a „2½“ na druhé straně.

* Jsou dodávány v blistrech v krabičce po 10, 20, 60, 168 a 200 potahovaných tabletách.
* Pro zásobování nemocnic jsou k dispozici také jednodávkové blistry v baleních po 60x1 a 100 x 1 potahované tabletě.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Karta pacienta: Návod k použití**

V balení přípravku Eliquis naleznete kromě příbalové informace kartu pacienta, případně Vám podobnou kartu předá lékař.

Tato karta pacienta obsahuje informace, které Vám pomohou a upozorní jiné lékaře, že užíváte přípravek Eliquis. **Tuto kartu noste stále u sebe**.

* Vezměte si kartu.
* Oddělte svoji jazykovou verzi (je to usnadněno perforovanými okraji).
* Vyplňte kolonky nebo o to požádejte svého lékaře:
* Jméno:
* Datum narození:
* Indikace:
* Dávka: ........mg 2x denně
* Jméno lékaře:
* Telefon lékaře:
* Přeložte kartu a noste ji stále u sebe.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**Výrobce**

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

Itálie

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Německo

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare

Irsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována** {MM/RRRR}**.**

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

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Eliquis 5 mg potahované tablety**

apixaban

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

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

**Co naleznete v této příbalové informaci**:

1. Co je přípravek Eliquis a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eliquis užívat

3. Jak se přípravek Eliquis užívá

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak přípravek Eliquis uchovávat

6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Eliquis a k čemu se používá**

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

Přípravek Eliquis se u dospělých používá:

* k zabránění tvorby krevních sraženin v srdci u pacientů/pacientek s nepravidelným srdečním rytmem (fibrilací síní) a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem. Krevní sraženina se může uvolnit, cestovat do mozku a způsobit mozkovou mrtvici nebo se dostat do jiných orgánů a tam zablokovat normální průtok krve (známé též jako systémová embolie). Mozková mrtvice 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 opakované tvorby krevních sraženin v cévách dolních končetin a/nebo plic.

Přípravek Eliquis se používá u dětí ve věku od 28 dnů do méně než 18 let k léčbě krevních sraženin a k zabránění opakované tvorby krevních sraženin v žilách a cévách plic.

Doporučená dávka podle tělesné hmotnosti je uvedena v bodě 3.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eliquis užívat**

**Neužívejte přípravek Eliquis**

* 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 rytmu (arytmie).

**Upozornění a opatření**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru před zahájením užívání tohoto léku, pokud se u Vás vyskytuje kterýkoli 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;
* **těžká porucha funkce ledvin nebo jste-li dialyzován(a)**;
* **jaterní potíže v současné době nebo v anamnéze (v minulosti)**;
* Tento léčivý přípravek se užívá s opatrností u pacientů se známkami poruchy funkce jater.
* máte **umělou srdeční chlopeň**;
* lékař zjistí, že Váš krevní tlak je nestabilní, nebo je plánována další léčba nebo chirurgický výkon k odstranění krevní sraženiny z plic.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Eliquis je zapotřebí

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

Jestliže potřebujete podstoupit operaci nebo výkon, který by mohl způsobit krvácení, může Vás 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 léčivý přípravek se nedoporučuje u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg.

**Další léčivé přípravky a přípravek Eliquis**

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 Eliquis. Lékař rozhodne, zda máte být přípravkem Eliquis léčen(a) zároveň s užíváním těchto léků a do jaké míry bude potřeba Váš stav sledovat.

Následující léky mohou zvyšovat účinek přípravku Eliquis a zvyšovat riziko nežádoucího krvácení:

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

Následující léky mohou snižovat schopnost přípravku Eliquis bránit tvorbě krevních sraženin:

* **léky k prevenci epilepsie nebo epileptických záchvatů** (např. fenytoin apod.);
* **třezalka tečkovaná** (rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese);
* **léky užívané k léčbě tuberkulózy** nebo **jiných infekcí** (např. rifampicin).

**Těhotenství a kojení**

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

Účinek přípravku Eliquis na těhotenství a na nenarozené dítě není znám. V těhotenství nemáte tento léčivý přípravek užívat. **Ihned informujte svého lékaře**, pokud otěhotníte v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem.

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

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

**Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru)** **a sodík**

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

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

**3. Jak se přípravek Eliquis 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 Eliquis 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 Eliquis. Tabletu lze těsně před užitím rozdrtit a smíchat s vodou nebo 5% roztokem glukózy ve vodě nebo s jablečným džusem či jablečným protlakem.

**Pokyny pro rozdrcení:**

* Rozdrťte tablety paličkou v hmoždíři.
* Přesypejte pečlivě všechen 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, které jste použil(a) k rozdrcení tablet, a nádobu s malým množstvím vody nebo jiné zmiňované tekutiny (např. 30 ml) a roztok vypijte.

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

**Užívejte přípravek Eliquis 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 Eliquis **5 mg** 2x denně.

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

* máte **výrazně sníženou funkci ledvin**;
* **platí pro Vás dvě 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 tableta 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 jsou **dvě tablety** přípravku Eliquis **5 mg** 2x denně po dobu prvních 7 dní, například dvě tablety ráno a dvě večer.

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

K zabránění opakované tvorby krevních sraženin po dokončení 6 měsíců léčby:

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

Lékař rozhodne, jak dlouho musíte v léčbě pokračovat.

Použití u dětí a dospívajících

K léčbě krevních sraženin a předcházení opětovnému výskytu krevních sraženin v žilách nebo cévách plic.

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

Snažte se užívat nebo podávat dávku každý den ve stejnou dobu, aby měla co nejlepší léčebný účinek.

Dávka přípravku Eliquis závisí na tělesné hmotnosti a bude vypočítána lékařem.

Doporučená dávka pro děti a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 35 kg je **dvě tablety** přípravku Eliquis **5 mg** 2x denně po dobu prvních 7 dnů, například dvě tablety ráno a dvě večer.

Po 7 dnech je doporučená dávka **jedna tableta** přípravku Eliquis **5 mg** 2x denně, například jedna tableta ráno a jedna večer.

Pro rodiče nebo pečovatele: dítě pozorujte, abyste se ujistil(a), že užije celou dávku.

Je důležité dodržovat plánované návštěvy lékaře, protože když se tělesná hmotnost změní, může být potřeba změnit i dávku.

**Lékař může změnit Vaši antikoagulační léčbu následujícími způsoby:**

* *Přechod z přípravku Eliquis na antikoagulační lék (lék proti srážlivosti).*

Přestaňte užívat *přípravek Eliquis*. Zahajte léčbu antikoagulačními léky (např. heparinem) v době, kdy byste užil(a) další tabletu.

* *Přechod z antikoagulačních léků na přípravek Eliquis.*

Přestaňte užívat antikoagulační léky. Zahajte léčbu přípravkem Eliquis v době, kdy byste užil(a) další dávku antikoagulačního léku, pak pokračujte normálním způsobem.

* *Přechod z léčby antikoagulačním přípravkem obsahujícím antagonistu vitaminu K (např. warfarin) na přípravek Eliquis.*

Přestaňte užívat lék obsahující antagonistu vitamínu K. Lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte začít užívat přípravek Eliquis.

* *Přechod z léčby přípravkem Eliquis na antikoagulační léčbu obsahující antagonistu vitaminu K (např. warfari*n).

Jestliže Vám lékař řekne, že máte začít užívat lék obsahující antagonistu vitaminu K, užívejte dál přípravek Eliquis nejméně dva dny po své první dávce léku obsahujícího antagonistu vitaminu K. Lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte přestat užívat přípravek Eliquis.

**Pacienti podstupující kardioverzi**

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

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Eliquis, než jste měl(a)**

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

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

**Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek** **Eliquis**

* Pokud vynecháte ranní dávku, užijte ji hned, jakmile si vzpomenete a lze ji rovněž užít společně s večerní dávkou.
* Vynechanou večerní dávku lze užít pouze ten samý večer. Neužívejte další ráno dvě dávky, místo toho další den pokračujte podle svého doporučeného rozpisu dávkování 2x denně.

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

**Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Eliquis**

Nepřestávejte užívat tento léčivý 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 léčivého přípravku je krvácení, které může v některých případech ohrožovat na životě a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.

Jsou známé následující nežádoucí účinky, jestliže užíváte přípravek Eliquis proti tvorbě krevních sraženin v srdci a jste pacient/pacientka s nepravidelným srdečním rytmem a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem.

**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;
* Anemie, která může způsobit únavu a bledost;
* Nízký krevní tlak, který může způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost;
* Nauzea (pocit na zvracení);
* 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 hladiny 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. **Ihned kontaktujte svého lékaře**, 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 vést ke kožní vyrážce nebo nápadným plochým červeným kulatým skvrnám pod povrchem kůže nebo k podlitinám.
* Krvácení v ledvinách, někdy provázené přítomností krve v moči, což vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (antikoagulancii indukovaná nefropatie).

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny při užívání přípravku Eliquis 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;
* Anemie, která může způsobit únavu a bledost;
* Snížení počtu krevních destiček ve Vaší krvi (které může ovlivnit krevní srážlivost);
* Pocit na zvracení (nauzea);
* 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. I**hned kontaktujte svého lékaře**, pokud se u Vás vyskytnou některé z uvedených příznaků;
* Krevní testy mohou prokázat:
* abnormální funkci jater;
* zvýšení hodnot některých jaterních enzymů;
* zvýšení hladiny bilirubinu, produktu rozpadu červených krvinek, které může způsobit zežloutnutí kůže a očí.

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

* Krvácení:
* do mozku nebo páteřního kanálu;
* do plic.

**Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)**

* Krvácení:
* do břicha nebo do prostoru za dutinou břišní.
* Kožní vyrážka, která může tvořit puchýře a vypadá jako terčíky (tmavé tečky uprostřed obklopené světlejší oblastí s tmavým vnějším okrajem) *(erythema multiforme)*;
* Zánět krevních cév (vaskulitida), který může vést ke kožní vyrážce nebo nápadným plochým červeným kulatým skvrnám pod povrchem kůže nebo k podlitinám.
* Krvácení v ledvinách, někdy provázené přítomností krve v moči, což vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (antikoagulancii indukovaná nefropatie).

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

**Okamžitě informujte lékaře dítěte**, pokud zpozorujete kterýkoli z těchto příznaků:

* Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otok v obličeji, rtů, úst, jazyka a/nebo krku a ztížené dýchání. Frekvence těchto nežádoucích účinků je častá (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů).

Nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících léčených přípravkem Eliquis byly obecně podobného typu jako u dospělých a byly především mírné až střední závažnosti. Nežádoucí účinky, které byly u dětí a dospívajících pozorovány častěji, byly krvácení z nosu a abnormální vaginální krvácení (z pochvy).

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

* Krvácení zahrnující:
* krvácení z pochvy;
* krvácení z nosu.

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

- Krvácení zahrnující:

* krvácení z dásní;
* krev v moči;
* podlitiny a otoky;
* krvácení ze střeva nebo konečníku;
* jasná/červená krev ve stolici;
* krvácení, které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve z chirurgické rány/řezu (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce;

- Ztráta vlasů;

* Anemie, která může způsobit únavu a bledost;
* Snížení počtu krevních destiček v krvi dítěte (které může ovlivnit krevní srážlivost);
* Pocit na zvracení (nauzea);
* Kožní vyrážka;
* Svědění;
* Nízký krevní tlak, který může u dítěte způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost;

Krevní testy mohou prokázat:

* abnormální funkci jater;
* zvýšení některých jaterních enzymů;
* zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy (ALT).

**Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)**

- Krvácení:

* do břicha nebo do prostoru za dutinou břišní;
* do žaludku;
* z očí;
* z úst;
* z hemoroidu;
* z úst nebo krev ve vykašlaném hlenu;
* do mozku nebo páteřního kanálu;
* do plic;
* do svalů;
* 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 vést ke kožní vyrážce nebo nápadným plochým červeným kulatým skvrnám pod povrchem kůže nebo k podlitinám;
* Krevní testy mohou prokázat:
* zvýšenou hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT);
* testy prokazující krev ve stolici nebo moči.
* Krvácení v ledvinách, někdy provázené přítomností krve v moči, což vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (antikoagulancii indukovaná nefropatie).

**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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Eliquis uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a 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 Eliquis obsahuje**

* Léčivou látkou je apixaban. Jedna tableta obsahuje 5 mg apixabanu.
* Pomocnými látkami jsou:
* Jádro tablety: **laktóza** (viz bod 2: „Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2: „Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát (E470b);
* Potahová vrstva tablety: **monohydrát laktózy** (viz bod 2: „Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin, červený oxid železitý (E172).

**Jak přípravek Eliquis vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahované tablety jsou růžové, oválné (10 mm × 5 mm) a označeny „894“ na jedné straně a „5“ na druhé straně.

* Jsou dodávány v blistrech v krabičce po 14, 20, 28, 56, 60, 168 a 200 potahovaných tabletách.
* Pro zásobování nemocnic jsou k dispozici také jednodávkové blistry v baleních po 100 x 1 potahované tabletě.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Karta pacienta: Návod k použití**

V balení přípravku Eliquis naleznete kromě příbalové informace kartu pacienta, případně Vám podobnou kartu předá lékař.

Tato karta pacienta obsahuje informace, které Vám pomohou a upozorní jiné lékaře, že užíváte přípravek Eliquis. **Tuto kartu noste stále u sebe**.

* Vezměte si kartu.
* Oddělte svoji jazykovou verzi (je to usnadněno perforovanými okraji).
* Vyplňte kolonky nebo o to požádejte svého lékaře:
* Jméno:
* Datum narození:
* Indikace:
* Dávka: ........mg 2x denně
* Jméno lékaře:
* Telefon lékaře:
* Přeložte kartu a noste ji stále u sebe.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**Výrobce**

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

Itálie

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstätte Freiburg

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Německo

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare

Irsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována** {MM/RRRR}

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

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Eliquis 0,15** **mg granule v tobolce k otevření**

apixaban

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek podávat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje. Tato příbalová informace byla napsána pro pacienty („Vás“) a rodiče nebo pečovatele, kteří tento přípravek budou podávat dítěti.**

* 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 Eliquis a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eliquis používat

3. Jak se přípravek Eliquis používá

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak přípravek Eliquis uchovávat

6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Eliquis a k čemu se používá**

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

Přípravek Eliquis se používá u dětí ve věku od 28 dnů do méně než 18 let k léčbě krevních sraženin a k zabránění opakované tvorby krevních sraženin v žilách a cévách plic.

Doporučená dávka podle tělesné hmotnosti je uvedena v bodě 3.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eliquis používat**

**Nepoužívejte přípravek Eliquis jestliže**

* **je dítě alergické** na apixaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
* **dítě příliš krvácí**;
* dítě má **onemocnění některého orgánu**, které zvyšuje riziko závažného krvácení (jako **aktivní nebo nedávný vřed** žaludku nebo střeva, **nedávné mozkové krvácení**);
* dítě má **onemocnění jater**, které vede ke zvýšenému riziku krvácení (jaterní koagulopatie);
* **dítě užívá léky k zabránění srážení krve** (např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran nebo heparin), kromě případů, kdy mění antikoagulační léčbu nebo jestliže má do žíly nebo tepny zavedenou hadičku, kterou dostává heparin, aby zůstala otevřená, nebo pokud má do cévy zavedenou hadičku (katetrizační ablace) k léčbě nepravidelného srdečního rytmu (arytmie).

**Upozornění a opatření**

Informujte lékaře dítěte, lékárníka nebo zdravotní sestru před zahájením používání tohoto léku, pokud se u dítěte vyskytuje kterýkoli z následujících stavů:

* **zvýšené riziko krvácení** jako:
* **krvácivá porucha**, včetně stavů vedoucích ke snížené aktivitě krevních destiček;
* **velmi vysoký krevní tlak**, nekontrolovaný farmakologickou léčbou;
* **těžká porucha funkce ledvin nebo je-li dítě dialyzováno**;
* **jaterní potíže v současné době nebo v minulosti**;
* Tento léčivý přípravek se používá s opatrností u pacientů se známkami poruchy funkce jater.
* **mělo zavedenou hadičku (katétr) nebo injekci aplikovanou do páteřního kanálu** (v rámci anestézie nebo ke zmírnění bolesti), lékař dítěte Vám sdělí, abyste tento léčivý přípravek podal(a) za 5 hodin nebo více po odstranění katétru;
* dítě má umělou **srdeční chlopeň**;
* lékař dítěte zjistí, že krevní tlak dítěte je nestabilní, nebo je plánována další léčba nebo chirurgický výkon k odstranění krevní sraženiny z plic dítěte.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Eliquis je zapotřebí

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

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

**Děti a dospívající**

Přípravek Eliquis granule v tobolce k otevření se má používat u dětí s tělesnou hmotností od 4 kg do 5 kg k léčbě krevních sraženin a prevenci opětovného výskytu krevních sraženin v žilách. Není dostatek informací o jeho použití u dětí a dospívajících v jiných indikacích.

**Další léčivé přípravky a přípravek Eliquis**

Informujte lékaře dítěte, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které dítě užívá, v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Některé léky mohou zvyšovat a některé snižovat účinek přípravku Eliquis. Lékař dítěte rozhodne, zda má být dítě přípravkem Eliquis léčeno zároveň s užíváním těchto léků a do jaké míry bude potřeba stav dítěte sledovat.

Následující léky mohou zvyšovat účinek přípravku Eliquis a zvyšovat riziko nežádoucího krvácení:

* některé **léky k léčbě plísňové infekce** (např. ketokonazol apod.);
* některé **protivirové léky k léčbě infekce HIV/AIDS** (např. ritonavir);
* jiné **léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin** (např. enoxaparin apod.);
* **protizánětlivé léky** nebo **léky proti bolesti** (např. kyselina acetylsalicylová nebo naproxen);
* **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 Eliquis bránit tvorbě krevních sraženin:

* **léky k prevenci epilepsie nebo epileptických záchvatů** (např. fenytoin apod.);
* **třezalka tečkovaná** (rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese);
* **léky užívané k léčbě tuberkulózy** nebo **jiných infekcí** (např. rifampicin).

**Těhotenství a kojení**

Pokud je dospívající těhotná nebo kojí, domníváte se, že dospívající může být těhotná nebo plánuje otěhotnět, poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začne tento přípravek užívat.

Účinek přípravku Eliquis na těhotenství a na nenarozené dítě není znám. Pokud je dospívající těhotná, nemá tento přípravek užívat. **Ihned informujte lékaře**, pokud dospívající otěhotní v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem.

U dospívajících, které mají menstruaci, se při užívání přípravku Eliquis může vyskytnout silnější menstruační krvácení. S případnými dotazy se obraťte na lékaře dítěte.

Není známo, zda přípravek Eliquis prochází do lidského mateřského mléka. Pokud dospívající kojí, poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než tento přípravek dospívající podáte. Poradí Vám, zda má dospívající přestat kojit, když dostává přípravek Eliquis, nebo zda má přestat tento přípravek užívat.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebylo prokázáno, že by přípravek Eliquis narušoval schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

**Přípravek Eliquis obsahuje sacharózu**

Pokud Vám lékař dítěte sdělil, že dítě nesnáší některé cukry, poraďte se s lékařem dítěte, než tento léčivý přípravek podáte dítěti.

**3. Jak se přípravek Eliquis používá**

Vždy podávejte tento přípravek dítěti přesně podle pokynů lékaře dítěte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

**Dávkování**

Snažte se podávat dávku každý den ve stejnou dobu, aby měla co nejlepší léčebný účinek.

Pokud má dítě potíže s polykáním, možná budete moci podávat tekutou směs prostřednictvím gastrostomické sondy nebo nazogastrické sondy. Poraďte se se svým lékařem o dalších způsobech, jak přípravek Eliquis podávat.

Vzhledem k tomu, že dávka přípravku Eliquis vychází z tělesné hmotnosti, je důležité dodržovat plánované návštěvy lékaře, protože když se tělesná hmotnost změní, možná bude potřeba dávku změnit. To zajistí, že bude dítě dostávat správnou dávku přípravku Eliquis. Lékař může v případě potřeby dávku dítěti upravit. Níže je tabulka, kterou lékař použije. Neupravujte dávku sami.

**Tabulka 1:** Doporučená dávka přípravku Eliquis u dětí

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1.–7. den | | 8. den a dále | |
| Tělesná hmotnost (kg) | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka |
| 4 až < 5 | 0,6 mg 2x denně | 1,2 mg | 0,3 mg 2x denně | 0,6 mg |
| 5 až < 6 | 1 mg 2x denně | 2 mg | 0,5 mg 2x denně | 1 mg |
| 6 až < 9 | 2 mg 2x denně | 4 mg | 1 mg 2x denně | 2 mg |
| 9 až < 12 | 3 mg 2x denně | 6 mg | 1,5 mg 2x denně | 3 mg |
| 12 až < 18 | 4 mg 2x denně | 8 mg | 2 mg 2x denně | 4 mg |
| 18 až < 25 | 6 mg 2x denně | 12 mg | 3 mg 2x denně | 6 mg |
| 25 až < 35 | 8 mg 2x denně | 16 mg | 4 mg 2x denně | 8 mg |
| ≥ 35 | 10 mg 2x denně | 20 mg | 5 mg 2x denně | 10 mg |

Dítě pozorujte, abyste se ujistil(a), že užije celou dávku. Lékař rozhodne, jak dlouho budete muset v léčbě pokračovat.

**Pokud dítě dávku vyplivne nebo vyzvrací:**

* do 30 minut po užití dávky dávku opakujte,
* více než 30 minut po užití dávky dávku neopakujte. Pokračujte podáním další dávky přípravku Eliquis v příštím plánovaném čase. Pokud dítě po užití přípravku Eliquis opakovaně dávku vyplivne nebo vyzvrací, poraďte se s lékařem.

**Lékař dítěte může změnit antikoagulační léčbu následujícími způsoby:**

* *Přechod z antikoagulačních léků na přípravek Eliquis*

Přestaňte podávat antikoagulační léky. Zahajte léčbu přípravkem Eliquis v době, kdy by dítě užilo další dávku antikoagulačního léku, pak pokračujte normálním způsobem.

* *Přechod z léčby antikoagulačním přípravkem obsahujícím antagonistu vitaminu K (např. warfarin) na přípravek Eliquis*

Přestaňte podávat lék obsahující antagonistu vitaminu K. Lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte začít dítěti podávat přípravek Eliquis.

**Jestliže jste dítěti podal(a) více přípravku Eliquis, než jste měl(a)**

**Sdělte neprodleně lékaři dítěte**, že jste dítěti podal(a) větší než předepsanou dávku tohoto léčivého přípravku. Vezměte s sebou balení léku, i když je prázdné.

Pokud podáte dítěti větší množství přípravku Eliquis, než je doporučeno, vystavujete dítě vyššímu riziku krvácení. Pokud se krvácení vyskytne, může být nutný chirurgický výkon, transfuze krve nebo jiná léčba, která může zvrátit aktivitu proti faktoru Xa.

**Jestliže jste zapomněl(a) podat dítěti přípravek Eliquis**

Pokud dítě vynechalo ranní dávku, podejte ji hned, jakmile si vzpomenete, a lze ji rovněž podat společně s večerní dávkou.

Vynechanou večerní dávku lze podat pouze ten samý večer. Nepodávejte další ráno dvě dávky, místo toho další den pokračujte podle doporučeného rozpisu dávkování 2x denně.

**Jestliže dítě vynechalo více než jednu dávku přípravku Eliquis,** poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, co máte dělat.

**Pokud dítě přestane užívat přípravek Eliquis:**

Nepřestávejte dítěti podávat tento léčivý přípravek dříve, než se poradíte s lékařem, protože riziko rozvoje krevní sraženiny může být vyšší, pokud dítě ukončí léčbu příliš brzy.

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

**4. Možné nežádoucí účinky**

**Okamžitě informujte lékaře dítěte**, pokud zpozorujete kterýkoli z těchto příznaků:

* Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otok v obličeji, rtů, úst, jazyka a/nebo krku a ztížené dýchání. Frekvence těchto nežádoucích účinků je častá (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů).

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Známé nežádoucí účinky apixabanu při léčbě krevních sraženin a předcházení opětovnému výskytu krevních sraženin v žilách nebo v krvi jsou uvedeny níže. Nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících léčených přípravkem Eliquis byly obecně podobného typu jako u dospělých a byly především mírné až střední závažnosti. Nežádoucí účinky, které byly u dětí a dospívajících pozorovány častěji, byly krvácení z nosu a abnormální vaginální krvácení (z pochvy).

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

Krvácení zahrnující:

* krvácení z pochvy;
* krvácení z nosu.

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

- Krvácení zahrnující:

* krvácení z dásní;
* krev v moči;
* podlitiny a otoky;
* krvácení ze střeva nebo konečníku;
* jasná/červená krev ve stolici;
* krvácení, které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve z chirurgické rány/řezu (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce;
* Ztráta vlasů;
* Anemie, která může způsobit únavu a bledost;
* Snížení počtu krevních destiček v krvi dítěte (které může ovlivnit krevní srážlivost);
* Pocit na zvracení (nauzea);
* Kožní vyrážka;
* Svědění;
* Nízký krevní tlak, který může u dítěte způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost;

Krevní testy mohou prokázat:

* abnormální funkci jater;
* zvýšení hodnot některých jaterních enzymů;
* zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy (ALT).

**Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)**

- Krvácení:

* do břicha nebo do prostoru za dutinou břišní;
* do žaludku;
* z očí;
* z úst;
* z hemoroidu;
* z úst nebo krev ve vykašlaném hlenu;
* do mozku nebo páteřního kanálu;
* do plic;
* do svalů;
* 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 vést ke kožní vyrážce nebo nápadným plochým červeným kulatým skvrnám pod povrchem kůže nebo k podlitinám;

- Krevní testy mohou prokázat:

* zvýšenou hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT);
* testy prokazující krev ve stolici nebo moči.
* Krvácení v ledvinách, někdy provázené přítomností krve v moči, což vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (antikoagulancii indukovaná nefropatie).

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři dítěte, 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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Eliquis uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce 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 Eliquis obsahuje**

* + - Léčivou látkou je apixaban. Jedna tobolka k otevření obsahuje 0,15 mg apixabanu.
    - Dalšími složkami jsou:
* granule: hypromelóza (E464), zrněný cukr (cukrový sirup, kukuřičný škrob (E1450) a sacharóza). Viz bod 2: „Přípravek Eliquis obsahuje sacharózu“.
* Tělo a víčko tobolky: želatina (E441), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172)

**Jak přípravek Eliquis vypadá a co obsahuje toto balení**

Granule jsou bílé až téměř bílé a jsou uloženy v obalech, které jsou určené k otevření (tobolka samotná se nesmí polykat).

Tobolky mají čiré tělo a žluté neprůhledné víčko.

Přípravek Eliquis se dodává v lahvičkách v krabičce. Jedna lahvička obsahuje 28 tobolek k otevření.

**Karta pacienta: Návod k použití**

V balení přípravku Eliquis naleznete kromě příbalové informace kartu pacienta, případně Vám podobnou kartu předá lékař dítěte.

Tato karta pacienta obsahuje informace, které Vám pomohou a upozorní jiné lékaře, že dítě užívá přípravek Eliquis. **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 lékaře:

* Jméno:
* Datum narození:
* Indikace:
* Tělesná hmotnost:
* Dávka: ........mg 2x denně
* Jméno lékaře:
* Telefon lékaře:

4. Přeložte kartu a noste ji stále u sebe.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**Výrobce**

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována** {MM/RRRR}.

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

**Návod k použití přípravku Eliquis 0,15mg granule v tobolce K OTEVŘENÍ**

|  |
| --- |
| **Důležité informace:**   * **Další informace o přípravku Eliquis naleznete v příbalové informaci nebo se poraďte s lékařem.** * **U dětí, které nemohou spolknout obalené granule nebo tablety, lze granule v tobolce k otevření přípravku Eliquis smíchat s dětskou výživou nebo vodou.** * **U pacientů s omezením příjmu tekutin lze objem výživy nebo vody omezit nejméně na 2,5 ml.** |

**Příprava dávky z granulí v tobolce k otevření**



**PŘED PŘÍPRAVOU A PODÁNÍM DÁVKY SI PŘEČTĚTE NÁSLEDUJÍCÍ POKYNY.**

K podání tohoto léku budete potřebovat kelímek na léky, perorální dávkovací stříkačku a malou lžičku (na míchání). Tyto pomůcky můžete v případě potřeby získat v lékárně.

**Způsob namíchání TEKUTINY u granulí v tobolce k otevření**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ❏ **KROK 1: Příprava pomůcek**   * **Umyjte a osušte** si ruce. * **Očistěte** **a připravte rovnou pracovní plochu.** * **Nachystejte pomůcky**: * Tobolky k otevření (počet tobolek k otevření, které se mají použít pro přípravu jedné dávky, najdete v předpisu) * Stříkačka pro perorální podání (k podání léku kojenci) * Kelímek na léky (k namíchání léku) * Lžička * **Tekutina k namíchání** dávky (použijte **dětskou výživu nebo vodu**) | Obsah obrázku kuchyňské potřeby  Popis byl vytvořen automatickyObsah obrázku skica, kresba, design, ilustrace  Popis byl vytvořen automatickyObsah obrázku kádinka, nádobí, šálek, text  Popis byl vytvořen automaticky  Stříkačka pro perorální podání  Tobolka k otevření  Tekutina k namíchání dávky: použijte dětskou výživu nebo vodu  Lžička  Kelímek na léky | |
| ❏ **KROK 2: Nalití tekutiny do kelímku na léky**   * Do kelímku na léky **nalijte přibližně 5 ml (čajovou lžičku)** tekutiny.   ***Varování: Aby bylo zajištěno podání celé dávky, NEDÁVEJTE lék do kojenecké láhve.*** | Obsah obrázku skica, kresba, černobílá, nádobí  Popis byl vytvořen automaticky | |
| ❏ **KROK 3: Poklepání na tobolku k otevření**   * **Podržte** tobolku k otevření barevným koncem nahoru. * **Poklepejte** na čirý konec, aby se lék dostal do čirého konce. | Obsah obrázku skica, Perokresba, kresba, kresba tužkou  Popis byl vytvořen automaticky | |
| ❏ **KROK 4: Otevření tobolky k otevření – nasypání léku do kelímku**   * **Podržte** tobolku k otevření nad kelímkem na léky. * **Otočte** oběma konci tobolky k otevření a pomalu je od sebe oddělte. * **Nasypte** obsah tobolky k otevření do tekutiny. * **Zkontrolujte** tělo a víčko tobolky k otevření a přesvědčte se, že jsou prázdné. | Obsah obrázku skica, Perokresba, kresba, Omalovánky  Popis byl vytvořen automaticky | |
| ❏ **KROK 5: Promíchání**   * **Držte** kelímek na léky jednou rukou. * **Míchejte** lék v tekutině pomocí malé lžičky. * **Pokračujte v míchání**, dokud se lék nerozpustí. Lék by se měl rychle rozpustit a tekutina bude zakalená. | Obsah obrázku skica, bílé, černobílá, origami  Popis byl vytvořen automaticky | |
| ❏ **KROK 6: Podání léku**  ***Tento proces se skládá ze 2 částí, aby se zajistilo, že bude podán VEŠKERÝ lék.***  ***Proveďte část 1 i část 2.***  **Část 1**: Natáhněte VEŠKEROU tekutou směs do perorální dávkovací stříkačky a podejte veškerý lék ve stříkačce. | | |
|  | | |
| **STISKNĚTE píst** | **Natáhněte VEŠKEROU tekutou směs tak, aby v dávkovacím kelímku nezbyl žádný lék** | **POMALU směs podávejte a podejte veškerý lék ve stříkačce pro perorální podání** |
| Obsah obrázku skica, kresba, kreslené, černobílý  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, sekera  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, černobílá, umění  Popis byl vytvořen automaticky |
| **Část 2**: Aby se zajistilo podání případných zbytků léku, opakujte následující postup: | | |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Do kelímku na léky nalijte přibližně DALŠÍCH 5 ml (čajovou lžičku) tekutiny** | **Malou lžičkou tekutinu JEMNĚ zamíchejte** | **STISKNĚTE píst** | **Natáhněte VEŠKEROU tekutou směs tak, aby v dávkovacím kelímku nezbyl žádný lék** | **POMALU směs podávejte a podejte veškerý lék ve stříkačce pro perorální podání** | | Obsah obrázku skica, dopis, kresba, bílé  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, dopis, bílé, origami  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, bílé, černá, černobílý  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, sekera  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, černobílá, umění  Popis byl vytvořen automaticky | | | |
| ❏ **KROK 7: Mytí**   * **Vyhoďte** prázdnou tobolku k otevření * Omyjte vnější a vnitřní povrch stříkačky pro perorální podání vodou. * Omyjte kelímek na léky a lžičku. | Obsah obrázku skica, černobílá, umění  Popis byl vytvořen automaticky | |
| Lék musíte podat okamžitě nebo nejpozději do 2 hodin od přípravy. | | |

**Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Eliquis 0,5 mg obalená granule v sáčku**

**Eliquis 1,5 mg obalené granule v sáčku**

**Eliquis 2 mg obalené granule v sáčku**

apixaban

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek podávat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje. Tato příbalová informace byla napsána pro pacienty („Vás“) a rodiče nebo pečovatele, kteří tento přípravek budou podávat dítěti.**

* 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 Eliquis a k čemu se používá

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eliquis používat

3. Jak se přípravek Eliquis používá

4. Možné nežádoucí účinky

5. Jak přípravek Eliquis uchovávat

6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Eliquis a k čemu se používá**

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

Přípravek Eliquis se používá u dětí ve věku od 28 dnů do méně než 18 let k léčbě krevních sraženin a k zabránění opakované tvorby krevních sraženin v žilách a cévách plic.

Doporučená dávka podle tělesné hmotnosti je uvedena v bodě 3.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Eliquis používat**

**Nepoužívejte přípravek Eliquis jestliže**

* **je dítě alergické** na apixaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
* **dítě příliš krvácí**;
* dítě má **onemocnění některého orgánu**, které zvyšuje riziko závažného krvácení (jako **aktivní nebo nedávný vřed** žaludku nebo střeva, **nedávné mozkové krvácení**);
* dítě má **onemocnění jater**, které vede ke zvýšenému riziku krvácení (jaterní koagulopatie);
* **dítě užívá léky k zabránění srážení krve** (např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran nebo heparin), kromě případů, kdy mění antikoagulační léčbu nebo jestliže má do žíly nebo tepny zavedenou hadičku, kterou dostává heparin, aby zůstala otevřená, nebo pokud má do cévy zavedenou hadičku (katetrizační ablace) k léčbě nepravidelného srdečního rytmu (arytmie).

**Upozornění a opatření**

Informujte lékaře dítěte, lékárníka nebo zdravotní sestru před zahájením používání tohoto léku, pokud se u dítěte vyskytuje kterýkoli z následujících stavů:

* **zvýšené riziko krvácení** jako:
* **krvácivá porucha**, včetně stavů vedoucích ke snížené aktivitě krevních destiček;
* **velmi vysoký krevní tlak**, nekontrolovaný farmakologickou léčbou;
* **těžká porucha funkce ledvin nebo je-li dítě dialyzováno;**
* **jaterní potíže v současné době nebo v minulosti**;
* Tento léčivý přípravek se používá s opatrností u pacientů se známkami poruchy funkce jater.
* **mělo zavedenou hadičku (katétr) nebo injekci aplikovanou do páteřního kanálu** (v rámci anestézie nebo ke zmírnění bolesti), lékař dítěte Vám sdělí, abyste tento léčivý přípravek podal(a) za 5 hodin nebo více po odstranění katétru;
* dítě má umělou **srdeční chlopeň**;
* lékař dítěte zjistí, že krevní tlak dítěte je nestabilní, nebo je plánována další léčba nebo chirurgický výkon k odstranění krevní sraženiny z plic dítěte.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Eliquis je zapotřebí

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

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

**Děti a dospívající**

Přípravek Eliquis obalené granule v sáčcích se má používat u dětí s tělesnou hmotností od 5 kg do méně než 35 kg k léčbě krevních sraženin a prevenci opětovného výskytu krevních sraženin v žilách. Není dostatek informací o jeho použití u dětí a dospívajících v jiných indikacích.

**Další léčivé přípravky a přípravek Eliquis**

Informujte lékaře dítěte, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které dítě užívá, v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Některé léky mohou zvyšovat a některé snižovat účinek přípravku Eliquis. Lékař dítěte rozhodne, zda má být dítě přípravkem Eliquis léčeno zároveň s užíváním těchto léků a do jaké míry bude potřeba stav dítěte sledovat.

Následující léky mohou zvyšovat účinek přípravku Eliquis a zvyšovat riziko nežádoucího krvácení:

* některé **léky k léčbě plísňové infekce** (např. ketokonazol apod.);
* některé **protivirové léky k léčbě infekce HIV/AIDS** (např. ritonavir);
* jiné **léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin** (např. enoxaparin apod.);
* **protizánětlivé léky** nebo **léky proti bolesti** (např. kyselina acetylsalicylová nebo naproxen);
* **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 Eliquis bránit tvorbě krevních sraženin:

* **léky k prevenci epilepsie nebo epileptických záchvatů** (např. fenytoin apod.);
* **třezalka tečkovaná** (rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese);
* **léky užívané k léčbě tuberkulózy** nebo **jiných infekcí** (např. rifampicin).

**Těhotenství a kojení**

Pokud je dospívající těhotná nebo kojí, domníváte se, že dospívající může být těhotná nebo plánuje otěhotnět, poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začne tento přípravek užívat.

Účinek přípravku Eliquis na těhotenství a na nenarozené dítě není znám. Pokud je dospívající těhotná, nemá tento přípravek užívat. **Ihned informujte lékaře**, pokud dospívající otěhotní v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem.

U dospívajících, které mají menstruaci, se při užívání přípravku Eliquis může vyskytnout silnější menstruační krvácení. S případnými dotazy se obraťte na lékaře dítěte.

Není známo, zda přípravek Eliquis prochází do lidského mateřského mléka. Pokud dospívající kojí, poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než tento přípravek dospívající podáte. Poradí Vám, zda má dospívající přestat kojit, když dostává přípravek Eliquis, nebo zda má přestat tento přípravek užívat.

**Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebylo prokázáno, že by přípravek Eliquis narušoval schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

**Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík**

Pokud Vám lékař dítěte sdělil, že dítě nesnáší některé cukry, poraďte se s lékařem dítěte, než tento léčivý přípravek podáte dítěti.

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

**3. Jak se přípravek Eliquis používá**

Vždy podávejte tento přípravek dítěti přesně podle pokynů lékaře dítěte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

**Dávkování**

Snažte se podávat dávku každý den ve stejnou dobu, aby měla co nejlepší léčebný účinek.

Pokud má dítě potíže s polykáním, možná budete moci podávat tekutou směs prostřednictvím gastrostomické sondy nebo nazogastrické sondy. Poraďte se se svým lékařem o dalších způsobech, jak přípravek Eliquis podávat.

Vzhledem k tomu, že dávka přípravku Eliquis vychází z tělesné hmotnosti, je důležité dodržovat plánované návštěvy lékaře, protože když se tělesná hmotnost změní, možná bude potřeba dávku změnit. To zajistí, že bude dítě dostávat správnou dávku přípravku Eliquis. Lékař může v případě potřeby dávku dítěti upravit. Níže je tabulka, kterou lékař použije. Neupravujte dávku sami.

**Tabulka 1:** Doporučená dávka přípravku Eliquis u dětí

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1.–7. den | | 8. den a dále | |
| Tělesná hmotnost (kg) | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka | Dávkovací schéma | Maximální denní dávka |
| 4 až < 5 | 0,6 mg 2x denně | 1,2 mg | 0,3 mg 2x denně | 0,6 mg |
| 5 až < 6 | 1 mg 2x denně | 2 mg | 0,5 mg 2x denně | 1 mg |
| 6 až < 9 | 2 mg 2x denně | 4 mg | 1 mg 2x denně | 2 mg |
| 9 až < 12 | 3 mg 2x denně | 6 mg | 1,5 mg 2x denně | 3 mg |
| 12 až < 18 | 4 mg 2x denně | 8 mg | 2 mg 2x denně | 4 mg |
| 18 až < 25 | 6 mg 2x denně | 12 mg | 3 mg 2x denně | 6 mg |
| 25 až < 35 | 8 mg 2x denně | 16 mg | 4 mg 2x denně | 8 mg |
| ≥ 35 | 10 mg 2x denně | 20 mg | 5 mg 2x denně | 10 mg |

Dítě pozorujte, abyste se ujistil(a), že užije celou dávku. Lékař rozhodne, jak dlouho budete muset v léčbě pokračovat.

**Pokud dítě dávku vyplivne nebo vyzvrací:**

* do 30 minut po užití dávky dávku opakujte,

více než 30 minut po užití dávky dávku neopakujte. Pokračujte podáním další dávky přípravku Eliquis v příštím plánovaném čase. Pokud dítě po užití přípravku Eliquis opakovaně dávku vyplivne nebo vyzvrací, poraďte se s lékařem.

**Lékař dítěte může změnit antikoagulační léčbu následujícími způsoby:**

* *Přechod z antikoagulačních léků na přípravek Eliquis*

Přestaňte podávat antikoagulační léky. Zahajte léčbu přípravkem Eliquis v době, kdy by dítě užilo další dávku antikoagulačního léku, pak pokračujte normálním způsobem.

* *Přechod z léčby antikoagulačním přípravkem obsahujícím antagonistu vitaminu K (např. warfarin) na přípravek Eliquis*

Přestaňte podávat lék obsahující antagonistu vitaminu K. Lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte začít dítěti podávat přípravek Eliquis.

**Jestliže jste dítěti podal(a) více přípravku Eliquis, než jste měl(a)**

**Sdělte neprodleně lékaři dítěte**, že jste dítěti podal(a) větší než předepsanou dávku tohoto léčivého přípravku. Vezměte s sebou balení léku, i když je prázdné.

Pokud podáte dítěti větší množství přípravku Eliquis, než je doporučeno, vystavujete dítě vyššímu riziku krvácení. Pokud se krvácení vyskytne, může být nutný chirurgický výkon, transfuze krve nebo jiná léčba, která může zvrátit aktivitu proti faktoru Xa.

**Jestliže jste zapomněl(a) podat dítěti přípravek Eliquis**

Pokud dítě vynechalo ranní dávku, podejte ji ihned, jakmile si vzpomenete, a lze ji rovněž podat společně s večerní dávkou.

Vynechanou večerní dávku lze podat pouze ten samý večer. Nepodávejte další ráno dvě dávky, místo toho další den pokračujte podle doporučeného rozpisu dávkování 2x denně.

**Jestliže dítě vynechalo více než jednu dávku přípravku Eliquis,** poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, co máte dělat.

**Pokud dítě přestane užívat přípravek Eliquis:**

Nepřestávejte dítěti podávat tento léčivý přípravek dříve, než se poradíte s lékařem, protože riziko rozvoje krevní sraženiny může být vyšší, pokud dítě ukončí léčbu příliš brzy.

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

**4. Možné nežádoucí účinky**

**Okamžitě informujte lékaře dítěte**, pokud zpozorujete kterýkoli z těchto příznaků:

* Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otok v obličeji, rtů, úst, jazyka a/nebo krku a ztížené dýchání. Frekvence těchto nežádoucích účinků je častá (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů).

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Známé nežádoucí účinky apixabanu při léčbě krevních sraženin a předcházení opětovnému výskytu krevních sraženin v žilách nebo v krvi jsou uvedeny níže. Nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících léčených přípravkem Eliquis byly obecně podobného typu jako u dospělých a byly především mírné až střední závažnosti. Nežádoucí účinky, které byly u dětí a dospívajících pozorovány častěji, byly krvácení z nosu a abnormální vaginální krvácení (z pochvy).

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

Krvácení zahrnující:

* krvácení z pochvy;
* krvácení z nosu.

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

- Krvácení zahrnující:

* krvácení z dásní;
* krev v moči;
* podlitiny a otoky;
* krvácení ze střeva nebo konečníku;
* jasná/červená krev ve stolici;
* krvácení, které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve z chirurgické rány/řezu (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce;

- Ztráta vlasů;

* Anemie, která může způsobit únavu a bledost;
* Snížení počtu krevních destiček v krvi dítěte (které může ovlivnit krevní srážlivost);
* Pocit na zvracení (nauzea);
* Kožní vyrážka;
* Svědění;
* Nízký krevní tlak, který může u dítěte způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost;

Krevní testy mohou prokázat:

* abnormální funkci jater;
* zvýšení hodnot některých jaterních enzymů;
* zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy (ALT).

**Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)**

- Krvácení:

* do břicha nebo do prostoru za dutinou břišní;
* do žaludku;
* z očí;
* z úst;
* z hemoroidu;
* z úst nebo krev ve vykašlaném hlenu;
* do mozku nebo páteřního kanálu;
* do plic;
* do svalů;
* 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 vést ke kožní vyrážce nebo nápadným plochým červeným kulatým skvrnám pod povrchem kůže nebo k podlitinám. Krevní testy mohou prokázat:
* zvýšenou hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT);
* testy prokazující krev ve stolici nebo moči.
* Krvácení v ledvinách, někdy provázené přítomností krve v moči, což vede k neschopnosti ledvin správně fungovat (antikoagulancii indukovaná nefropatie).

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři dítěte, 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](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Eliquis uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a sáčku 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 Eliquis obsahuje**

* + - Léčivou látkou je apixaban. Jeden sáček obsahuje 0,5 mg, 1,5 mg nebo 2 mg apixabanu.
    - Dalšími složkami jsou:
* Jádro granule: laktóza (viz bod 2 „Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 „Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát (E470b);
* Potahová vrstva: monohydrát laktózy (viz bod 2 „Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin, červený oxid železitý (E172).

**Jak přípravek Eliquis vypadá a co obsahuje toto balení**

Růžová kulatá obalená granule o hmotnosti 0,5 mg v  0,5 mg, 1,5 mg a 2 mg sáčcích.

* Sáček z hliníkové fólie obsahuje jednu 0,5mg obalenou granuli
* Sáček z hliníkové fólie obsahuje tři 0,5mg obalené granule
* Sáček z hliníkové fólie obsahuje čtyři 0,5mg obalené granule

Jedna krabička obsahuje 28 sáčků.

**Karta pacienta: Návod k použití**

V balení přípravku Eliquis naleznete kromě příbalové informace kartu pacienta, případně Vám podobnou kartu předá lékař dítěte.

Tato karta pacienta obsahuje informace, které dítěti pomohou a upozorní jiné lékaře, že dítě užívá přípravek Eliquis. **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 lékaře dítěte:

* Jméno:
* Datum narození:
* Indikace:
* Tělesná hmotnost:
* Dávka: ........mg 2x denně
* Jméno lékaře:
* Telefon lékaře:

4. Přeložte kartu a noste ji stále u sebe.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**Výrobce**

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867

Irsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována** {MM/RRRR}.

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

**Návod k použití přípravku Eliquis obalené granule v sáčku**

|  |
| --- |
| **Důležité informace:**   * **Další informace o přípravku Eliquis naleznete v příbalové informaci nebo se poraďte se svým lékařem.** * **U pacientů s omezením příjmu tekutin lze objem výživy nebo vody omezit nejméně na 2,5 ml.** |

**Příprava dávky ze sáčků**

Obsah obrázku text

Popis byl vytvořen automaticky

PŘED PŘÍPRAVOU A PODÁNÍM DÁVKY **SI PŘEČTĚTE NÁSLEDUJÍCÍ POKYNY**.

Tento lék můžete smíchat a podat dvěma způsoby:

* v **TEKUTINĚ** s použitím stříkačky pro perorální podání, **nebo**
* v **JÍDLE** s použitím malé misky a lžičky.

K podání tohoto léku budete potřebovat kelímek na léky a perorální dávkovací stříkačku (namíchání do TEKUTINY) **nebo** kelímek a malou lžičku (namíchání do JÍDLA). Tyto pomůcky můžete v případě potřeby získat v lékárně.

**Způsob namíchání do TEKUTINY**

|  |  |
| --- | --- |
| ❏ **KROK 1: Příprava materiálu**   * **Umyjte a osušte** si ruce. * **Očistěte** **a připravte rovnou pracovní plochu.** * **Nachystejte pomůcky**: * **Sáčky** (počet sáčků, které Vám lékař předepsal k použití na jednu dávku, najdete na předpisu) * Stříkačka pro perorální podání (k podání léku) * Kelímek na léky (k namíchání léku) * Malá lžička (k zamíchání léku) * Malé nůžky (k otevření sáčku) * **Tekutina k namíchání** (použijte **dětskou výživu, vodu nebo jablečný džus**) | Obsah obrázku skica, kresba, umění, design  Popis byl vytvořen automatickyObsah obrázku kádinka, nádobí, šálek, text  Popis byl vytvořen automatickyObsah obrázku kuchyňské potřeby  Popis byl vytvořen automaticky  Stříkačka pro perorální podání  Sáček  Malé nůžky  Kelímek na léky  Lžička |
| ❏ **KROK 2: Nalití tekutiny do kelímku na léky**   * Do kelímku na léky **nalijte** **přibližně 10 ml (2 čajové lžičky)** tekutiny.   ***Varování: Aby bylo zajištěno podání celé dávky, NEDÁVEJTE lék do kojenecké láhve.*** | Obsah obrázku skica, kresba, černobílá, nádobí  Popis byl vytvořen automaticky |
| ❏ **KROK 3: Poklepání na sáček a jeho otevření**   * **Poklepejte** na sáček, aby se obalené granule uvnitř přesunuly dolů. * **Rozstřihněte** sáček podél tečkované čáry a otevřete ho. | Obsah obrázku skica, černá, kresba, bílé  Popis byl vytvořen automaticky |
| ❏ **KROK 4: Vyprázdnění sáčku**   * **Vysypte** obalené granule ze sáčku do kelímku na léky. * **Přejeďte** prstem po sáčku, abyste odstranil(a) všechny obalené granule. |  |
| ❏ **KROK 5: Promíchání**   * **Držte** kelímek na léky jednou rukou a pomocí malé lžičky lék zamíchejte a rozdrťte. * **Míchejte, dokud se lék zcela nerozpustí**. Mělo by to trvat 5–7 minut.   Rozpuštění léku je důležité pro správnou dávku. | Obsah obrázku hodiny, kruh, diagram  Popis byl vytvořen automatickyObsah obrázku skica, bílé, origami, černobílá  Popis byl vytvořen automaticky  5–7 minut |
| ❏ **KROK 6: Podání léku**  ***Tento proces se skládá ze 2 částí, aby se zajistilo, že bude podán VEŠKERÝ lék.***  ***Proveďte část 1 i část 2.***  **Část 1**: Natáhněte VEŠKEROU tekutou směs do stříkačky pro perorální podání a podejte veškerý lék ve stříkačce. | |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | **STISKNĚTE píst** | **Natáhněte VEŠKEROU tekutou směs tak, aby v dávkovacím kelímku nezbyl žádný lék** | **POMALU směs podávejte a podejte veškerý lék ve stříkačce pro perorální podání** | | Obsah obrázku skica, kresba, kreslené, černobílý  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, sekera  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, černobílá, umění  Popis byl vytvořen automaticky | | |
| **Část 2**: Aby se zajistilo podání případných zbytků léku, opakujte následující postup: | |
| |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Do kelímku na léky nalijte přibližně DALŠÍCH 5** **ml (čajovou lžičku) tekutiny.** | **Malou lžičkou tekutinu JEMNĚ zamíchejte** | **STISKNĚTE píst** | **Natáhněte VEŠKEROU tekutou směs tak, aby v dávkovacím kelímku nezbyl žádný lék** | **POMALU směs podávejte a podejte veškerý lék ve stříkačce pro perorální podání** | | Obsah obrázku skica, dopis, kresba, bílé  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, dopis, bílé, origami  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, bílé, černá, černobílý  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, sekera  Popis byl vytvořen automaticky | Obsah obrázku skica, černobílá, umění  Popis byl vytvořen automaticky | | |
| ❏ **KROK 7: Mytí**   * **Vyhoďte** prázdný sáček * Omyjte vnější a vnitřní povrch stříkačky pro perorální podání vodou. * Omyjte kelímek na léky a lžičku. | Obsah obrázku skica, černobílá, umění  Popis byl vytvořen automaticky |
| Lék musíte podat okamžitě nebo nejpozději do 2 hodin od přípravy. | |

**Způsob namíchání do JÍDLA**

|  |  |
| --- | --- |
| ❏ **KROK 1: Příprava pomůcek**   * **Umyjte** **a osušte** si ruce. * **Očistěte** **a připravte rovnou pracovní plochu.** * **Nachystejte pomůcky**: * **Sáčky** (počet sáčků, které Vám lékař předepsal k použití na jednu dávku, najdete na předpisu) * Malá miska (k namíchání léku) * Malá lžička (k zamíchání léku) * Malé nůžky (k otevření sáčku) * Jablečný protlak | Obsah obrázku kuchyňské potřeby  Popis byl vytvořen automatickyObsah obrázku skica, kresba, umění, design  Popis byl vytvořen automatickyObsah obrázku nádoba, šálek, kbelík  Popis byl vytvořen automaticky  Malé nůžky  Lžička  Sáček  Jablečný protlak  Malá miska |
| ❏ **KROK 2: Příprava k míchání**   * Do misky **dejte přibližně 1** **polévkovou lžíci (15 ml)** jídla. | **Obsah obrázku skica, nádobí, černobílá, Fotka zátiší  Popis byl vytvořen automaticky** |
| ❏ **KROK 3: Poklepání na sáček a jeho otevření**   * **Poklepejte** na sáček, aby se obalené granule uvnitř přesunuly dolů. * **Rozstřihněte** sáček podél tečkované čáry a otevřete ho. | **Obsah obrázku skica, kresba, černá, bílé  Popis byl vytvořen automaticky** |
| ❏ **KROK 4: Vyprázdnění sáčku**   * **Vsypte** obalené granule ze sáčku do misky. * **Přejeďte** prstem po sáčku, abyste odstranil(a) všechny obalené granule. | **Obsah obrázku skica, bílé, origami, černobílá  Popis byl vytvořen automaticky** |
| ❏ **KROK 5: Promíchání**   * **Držte** malou misku jednou rukou a pomocí malé lžičky zamíchejte obalené granule do jablečného protlaku.   Obalené granule se v jídle nemusí rozpustit. | **Obsah obrázku skica, černobílá, design  Popis byl vytvořen automaticky se střední mírou spolehlivosti** |
| ❏ **KROK 6: Podání léku**   * **Podejte** lžičkou směs jídla a léku. * **Ujistěte se, že VEŠKERÝ** lék v jídle byl podán a v misce žádný lék nezbyl. | Obsah obrázku kresba, skica, kreslené, umění  Popis byl vytvořen automaticky |
| ❏ **KROK 7: Mytí**   * **Vyhoďte** prázdný sáček * Omyjte kelímek, malou misku a lžičku. | **Obsah obrázku skica, umění  Popis byl vytvořen automaticky** |
| Lék podejte okamžitě. | |

Příloha IV

Vědecké závěry <a zdůvodnění změny v registraci>

**Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) apixabanu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

*Antikoagulancii indukovaná nefropatie (ARN):* Vzhledem k dostupným údajům, včetně 6 relevantních případů ARN potvrzených biopsií, které naznačují možnou souvislost s apixabanem, skupinový účinek (ARN je již uvedena u dalších přímých perorálních antikoagulancií – DOACs, jako rivaroxaban a edoxaban) a patofyziologickou věrohodnost považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi apixabanem a ARN za přinejmenším možnou. Výbor PRAC došel k závěru, že informace o přípravcích obsahujících apixaban mají být upraveny odpovídajícím způsobem.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

**Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se apixabanu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího apixaban zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.