

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Eliquis 2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 2,5 mg sadrži 51 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Okrugle tablete (promjera 6 mm) žute boje, s utisnutom oznakom 893 s jedne i 2½ s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasle osobe

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA), dobi ≥ 75 godina, hipertenzije, šećerne bolesti, simptomatskog zatajivanja srca (NYHA kategorija $\geq$ II).

Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a u odraslih (vidjeti dio 4.4 za hemodinamski nestabilne bolesnike s PE-om).

Pedijatrijska populacija

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja (VTEp): elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka ili koljena u odraslih osoba

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg peroralno dvaput na dan. Početnu dozu treba uzeti 12 do 24 sata nakon kirurškog zahvata.

Kod donošenja odluke o vremenu primjene lijeka, unutar zadanog vremenskog raspona, liječnici mogu uzeti u obzir potencijalne koristi ranije antikoagulacijske terapije za profilaksu venskih tromboembolijskih događaja, kao i rizike od krvarenja nakon kirurškog zahvata.

U bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka
Preporučeno trajanje liječenja je 32 do 38 dana.

U bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze koljena
Preporučeno trajanje liječenja je 10 do 14 dana.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF)

Preporučena doza apiksabana je 5 mg peroralno dvaput na dan.

Smanjenje doze

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg peroralno dvaput na dan u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob ≥ 80 godina, tjelesnu težinu ≤ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l).

Liječenje mora biti dugotrajno.

Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) u odraslih osoba

Preporučena doza apiksabana u liječenju akutnog DVT-a i u liječenju PE-a je 10 mg peroralno dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg peroralno dvaput na dan. U skladu s dostupnim medicinskim smjernicama, kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (primjerice, nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza apiksabana u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a je 2,5 mg peroralno dvaput na dan. Kada je indicirana prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a, treba započeti s dozom od 2,5 mg dvaput na dan, nakon završetka 6-mjesečnog liječenja apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan ili s drugim antikoagulantom, kao što je navedeno u Tablici 1 u nastavku (vidjeti također dio 5.1).

Tablica 1 Preporuka za doziranje (VTET)

	Režim doziranja	Maksimalna dnevna doza
Liječenje DVT-a ili PE-a	10 mg dvaput na dan tijekom prvih 7 dana	20 mg
	nakon čega slijedi 5 mg dvaput na dan	10 mg
Prevenција rekurentnih DVT-a i/ili PE-a nakon završetka 6-mjesečnog liječenja DVT-a ili PE-a	2,5 mg dvaput na dan	5 mg

Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije stvarnim potrebama individualnog bolesnika nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina potrebno je uvesti liječenje apiksabanom nakon najmanje 5 dana početne parenteralne antikoagulacijske terapije (vidjeti dio 5.1).

Liječenje pedijatrijskih bolesnika apiksabanom temelji se na doziranju određenom prema razini tjelesne težine. Preporučena doza apiksabana u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 35 kg prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2: Preporuke o doziranju za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 35 kg (nakon početne parenteralne antikoagulacijske terapije)

	Od 1. do 7. dana		Od 8. dana nadalje	
Tjelesna težina (kg)	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza
≥ 35	10 mg dvaput na dan	20 mg	5 mg dvaput na dan	10 mg

Za doziranje u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine < 35 kg potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Eliquis granule u kapsulama za otvaranje i Eliquis obložene granule u vrećicama.

Na temelju smjernica za liječenje VTE-a u pedijatrijskoj populaciji, potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije za svakog bolesnika pojedinačno nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika

Potrebno je uzeti propuštenu jutarnju dozu odmah čim se primijeti da je propuštena ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri, bolesnik ne smije uzeti dvije doze sljedeće jutro. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti s unosom uobičajene doze dvaput na dan, kako je preporučeno.

Prelazak na druge lijekove

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulantima na Eliquis (i obrnuto) može se izvršiti kada je predviđena sljedeća doza po rasporedu (vidjeti dio 4.5). Ti se lijekovi ne smiju primijeniti istodobno.

Prelazak s terapije antagonistima vitamina K na Eliquis

Kad bolesnik prelazi s terapije antagonistom vitamina K na Eliquis, liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K treba prekinuti i započeti primjenu lijeka Eliquis kad međunarodni normalizirani omjer (INR) bude < 2 .

Prelazak s lijeka Eliquis na terapiju antagonistom vitamina K

Tijekom prelaska s lijeka Eliquis na antagonist vitamina K, treba nastaviti primjenjivati Eliquis još barem 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene lijeka Eliquis i antagonista vitamina K treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka Eliquis. Istodobnu primjenu lijeka Eliquis i antagonista vitamina K treba nastaviti dok INR ne bude ≥ 2 .

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike.

Starije osobe

VTEp i VTET – nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

NVAF – nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze (vidjeti *Smanjenje doze* na početku dijela 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Odrasli bolesnici

U odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije primjenjuju se sljedeće preporuke:

- u prevenciji VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), u liječenju DVT-a, u liječenju PE-a i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2);

- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF) i serumskim kreatininom $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezanim s dobi > 80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 60 kg, potrebno je smanjenje doze (vidjeti gore navedeni podnaslov „Smanjenje doze“). U odsutnosti drugih kriterija za smanjenje doze (dob, tjelesna težina), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2):

- u prevenciji VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), u liječenju DVT-a, u liječenju PE-a i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) apiksaban treba primjenjivati uz oprez;
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF), bolesnici trebaju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan.

U bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min, ili u bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva stoga se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Na temelju podataka prikupljenih u odraslih bolesnika i ograničenih podataka u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.2), nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetrene funkcije

Eliquis je kontraindiciran u odraslih bolesnika s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B) lijek treba primjenjivati uz oprez. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT) / aspartat aminotransferaze (AST) > 2 x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji Eliquis treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije početka liječenja lijekom Eliquis treba provesti testove jetrene funkcije.

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Tjelesna težina

VTEp i VTET - nije potrebno prilagođavati dozu u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

NVAF - nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze (vidjeti *Smanjenje doze* na početku dijela 4.2).

Pedijatrijska primjena apiksabana temelji se na fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Spol

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji (NVAF)

Bolesnici mogu nastaviti s primjenom apiksabana dok su podvrgnuti kateterskoj ablaciji (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

S primjenom apiksabana može se započeti ili nastaviti u odraslih bolesnika s NVAF-om kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima potrebno je prije kardioverzije razmotriti primjenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija ili slika kompjutorizirane tomografije) radi isključenja tromba u lijevom atriju, u skladu s važećim medicinskim smjernicama.

Bolesnici koji započinju liječenje apiksabanom moraju primati dozu apiksabana od 5 mg dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije kako bi se osigurala prikladna antikoagulacija (vidjeti dio 5.1). Režim doziranja potrebno je smanjiti na 2,5 mg apiksabana primijenjenih dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) ako bolesnik ispunjava kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove *Smanjenje doze* i *Oštećenje bubrežne funkcije* u prethodnom tekstu).

Ako je kardioverziju nužno provesti prije nego što je moguće dati 5 doza apiksabana, potrebno je primijeniti udarnu dozu od 10 mg, a nakon toga dozu od 5 mg dvaput na dan. U bolesnika koji ispunjavaju kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove *Smanjenje doze* i *Oštećenje bubrežne funkcije* u prethodnom tekstu), režim doziranja treba smanjiti na udarnu dozu od 5 mg te nakon toga primijeniti dozu od 2,5 mg dvaput na dan. Udarana doza treba biti primijenjena najmanje 2 sata prije kardioverzije (vidjeti dio 5.1).

U svih bolesnika koji će biti podvrgnuti kardioverziji, prije kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je bolesnik uzeo apiksaban kako je propisano. Pri donošenju odluka o početku i trajanju liječenja treba uzeti u obzir preporuke važećih smjernica za antikoagulacijsko liječenje bolesnika koji se podvrgavaju kardioverziji.

Bolesnici s NVAF-om i akutnim koronarnim sindromom i/ili perkutanom koronarnom intervencijom

Iskustvo liječenja apiksabanom je ograničeno kada se primjenjuje u preporučenoj dozi za bolesnike s NVAF-om u kombinaciji s antitrombotičnim lijekovima u bolesnika koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji nakon postizanja hemostaze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eliquis u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ustanovljene su samo za indikacije liječenja venske tromboembolije (VTE) i prevenciju rekurentnog VTE-a, ne i za druge indikacije. Nema dostupnih podataka za novorođenčad i druge indikacije (vidjeti također dio 5.1). Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Eliquis u novorođenčadi, a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ne preporučuje se za druge indikacije već samo za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eliquis u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene za indikaciju prevencije tromboembolije. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije navedeni su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika

Za peroralnu primjenu.

Eliquis treba progutati s vodom, s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete Eliquis mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi, ili 5 %-tnoj otopini glukoze u vodi, ili u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te

odmah primijeniti peroralno (vidjeti dio 5.2). Alternativno, tablete Eliquis mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5 %-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde (vidjeti dio 5.2). Zdrobljene tablete Eliquis stabilne su u vodi, 5 %-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje.
- Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 5.2).
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje. To može uključivati sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnost malignih novotvorina kod kojih postoji velik rizik od krvarenja, nedavne ozljede mozga ili kralježnice, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih žila.
- Istodobno liječenje bilo kojim antikoagulansom, npr. nefrakcioniranim heparinom, heparinima niske molekularne težine (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, dabigatraneteksilat itd.), osim u posebnom slučaju promjene antikoagulacijske terapije (vidjeti dio 4.2), kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atriya (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

Kao i kod primjene drugih antikoagulanasa, bolesnike koji uzimaju apiksaban treba pomno motriti kako bi se uočili znakovi krvarenja. Ovaj lijek se preporučuje primjenjivati uz oprez kod bolesti kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja. Primjena apiksabana mora se prekinuti ako nastupi ozbiljno krvarenje (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata (vidjeti dio 5.1).

Za odrasle osobe je dostupan poseban lijek za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak apiksabana. Međutim, njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrates*, PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Ipak, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja u pedijatrijskih i odraslih bolesnika koji su primili apiksaban.

Interakcije s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu

Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena apiksabana s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako se bolesnici istodobno liječe selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (ASK).

Nakon kirurškog zahvata ne preporučuje se istodobna primjena drugih inhibitora agregacije trombocita i apiksabana (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s fibrilacijom atrijske i stanjima koja iziskuju monoterapiju ili dvojni terapiju antitrombocitnim lijekovima potrebno je provesti pažljivu procjenu potencijalnih koristi i potencijalnih rizika prije kombiniranja takve terapije s apiksabanom.

U kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s fibrilacijom atrijske istodobna primjena ASK-a povećala je rizik od velikog krvarenja kod primjene apiksabana s 1,8 % na godinu na 3,4 % na godinu te rizik od krvarenja kod primjene varfarina s 2,7 % na godinu na 4,6 % na godinu. U ovom je kliničkom ispitivanju istodobno primjenjivano dvojni antitrombocitno liječenje u ograničenoj mjeri (2,1 %) (vidjeti dio 5.1).

Kliničko ispitivanje obuhvatilo je bolesnike s atrijskom fibrilacijom koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji te s predviđenim razdobljem liječenja inhibitorom receptora P2Y₁₂, s ili bez ASK-a, i peroralnim antikoagulansom (apiksabanom ili antagonistom vitamina K) tijekom 6 mjeseci. Istodobna primjena ASK-a povećala je rizik od velikog krvarenja prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u ispitanika liječenih apiksabanom s 16,4 % na godinu na 33,1 % na godinu (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju u visikorizičnih bolesnika bez fibrilacije atrijske nakon akutnog koronarnog sindroma, karakteriziranog višestrukim srčanim i nesrčanim popratnim bolestima, koji su primili ASK ili kombinaciju ASK-a i klopidoigrela, prijavljen je značajan porast rizika od velikog krvarenja prema ISTH-u za apiksaban (5,13 % na godinu) u odnosu na placebo (2,04 % na godinu).

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja u 12 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih apiksabanom i ASK-om u dozi ≤ 165 mg na dan u ispitivanju CV185325.

Primjena trombolitičkih lijekova u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara

Iskustvo s primjenom trombolitičkih lijekova u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara u bolesnika koji uzimaju apiksaban vrlo je oskudno (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s protetskim srčanim zaliscima

Sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ispitivane u bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, s ili bez fibrilacije atrijske. Stoga se ne preporučuje primjenjivati apiksaban u ovom stanju.

Nije ispitana primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, stoga se primjena apiksabana ne preporučuje.

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući apiksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska protutijela i anti-beta2-glikoprotein-I protutijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Kirurški zahvati i invazivni postupci

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 48 sati prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji umjeren ili visok rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti vjerojatnost klinički značajnog krvarenja ili kod kojih je rizik od krvarenja neprihvatljiv.

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 24 sata prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji malen rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se očekuje minimalno krvarenje, krvarenje na mjestu koje nije kritično ili koje se lako može kontrolirati.

Ako se kirurški zahvat ili invazivni postupak ne mogu odgoditi, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza, uzevši u obzir povećani rizik od krvarenja. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost interventnog zahvata.

Apiksaban se mora početi ponovno uzimati što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata, ako to dopušta klinička situacija i ako je uspostavljena adekvatna hemostaza (za kardioverziju vidjeti dio 4.2).

U bolesnika koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji za fibrilaciju atrija nije potrebno prekinuti liječenje apiksabanom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Privremeni prekid liječenja

Prekid liječenja antikoagulansima, uključujući apiksaban, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka u bolesnika povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuštanje doze, a ako se iz bilo kojeg razloga antikoagulacijska terapija apiksabanom mora privremeno prekinuti, liječenje treba ponovno uvesti što je prije moguće.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kad se u bolesnika liječenih antitromboticima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili izvodi spinalna/epiduralna punkcija, postoji rizik od nastajanja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može prouzročiti dugotrajnu ili trajnu paralizu. Postoperativna primjena trajnog epiduralnog katetera ili istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu mogu povećati rizik od navedenih događaja. Trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti barem 5 sati prije primjene prve doze apiksabana. Rizik također mogu povećati traumatske ili opetovane epiduralne ili spinalne punkcije. Bolesnike treba često kontrolirati zbog moguće pojave znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se primijeti neurološko oštećenje, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. Prije neuroaksijalne intervencije liječnik mora razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse ili u bolesnika koji će antikoagulacijsku terapiju primati za profilaksu tromboze.

Nema kliničkog iskustva s primjenom apiksabana u kombinaciji s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. Ako za time postoji potreba, a na temelju općih farmakokinetičkih svojstava apiksabana, između posljednje doze apiksabana i uklanjanja katetera treba proći 20-30 sati (tj. 2 poluvijeka) i prije uklanjanja katetera treba preskočiti barem jednu dozu. Sljedeća doza apiksabana smije se dati najranije 5 sati nakon uklanjanja katetera. Kao i kod svih novih antikoagulansa, iskustvo s neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga je potreban izniman oprez kod primjene apiksabana uz neuroaksijalnu blokadu.

Nema dostupnih podataka o vremenu kada se pedijatrijskim bolesnicima smije postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji apiksabanom. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu apiksabana i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

Hemodinamski nestabilni bolesnici s plućnom embolijom (PE) ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Apiksaban se ne preporučuje kao zamjena za nefrakcionirani heparin u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija, jer sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

Bolesnici s aktivnim rakom

Bolesnici s aktivnim rakom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i slučajeva krvarenja. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena apiksabana za liječenje DVT-a ili PE-a u bolesnika koji boluju od raka (vidjeti također dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Odrasli bolesnici

Ograničeni klinički podaci ukazuju na to da su koncentracije apiksabana u plazmi povišene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za prevenciju VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevenciju rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) apiksaban treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) i bolesnici u kojih je kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezan s dobi ≥ 80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 60 kg, trebaju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min, ili u bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva stoga se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Nije provedeno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega te stoga ne smiju primiti apiksaban (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Stariji bolesnici

Rizik od krvarenja može se povećati s porastom životne dobi (vidjeti dio 5.2).

Također, u starijih bolesnika se istodobna primjena apiksabana i ASK-a mora provoditi oprezno zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja.

Tjelesna težina

U odraslih osoba niska tjelesna težina (< 60 kg) može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Apiksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima (ALT/AST > 2 x GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se apiksaban treba primjenjivati s oprezom u navedenoj populaciji (vidjeti dio 5.2). Prije početka liječenja apiksabanom treba provesti testove jetrene funkcije.

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Interakcija s inhibitorima izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i P-glikoproteina (P-gp)

Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir). Ti lijekovi mogu dvostruko povećati izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.5) ili čak i više ako postoje dodatni čimbenici koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje bubrežne funkcije).

Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Interakcija s induktorima CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) može smanjiti izlaganje apiksabanu za ~50 %. U kliničkom ispitivanju u bolesnika s fibrilacijom atrijske uočena je smanjena djelotvornost i povećan rizik od krvarenja kod istodobne primjene apiksabana i snažnih induktora CYP3A4 i P-gp-a u usporedbi s primjenom samo apiksabana.

U bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dio 4.5):

- u prevenciji VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a apiksaban treba primjenjivati uz oprez;
- u liječenju DVT-a i liječenju PE-a apiksaban se ne smije primjenjivati jer se može ugroziti djelotvornost.

Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvat zbog prijeloma kuka

Nisu provedena klinička ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene apiksabana u bolesnika koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu zbog prijeloma kuka. Stoga se primjena apiksabana u takvih bolesnika ne preporučuje.

Laboratorijski parametri

Mehanizam djelovanja apiksabana očekivano utječe na rezultate testova zgrušavanja [npr., protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)]. Kod primjene uobičajene terapijske doze lijeka, uočene promjene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti (vidjeti dio 5.1).

Informacija o pomoćnim tvarima

Eliquis sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan), snažnim inhibitorom CYP3A4 i P-gp-a, udvostručila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana i dovela do porasta srednje vrijednosti $C_{\max}$ apiksabana za 1,6 puta.

Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori kako CYP3A4 tako i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (kao na primjer ritonavir) (vidjeti dio 4.4).

Očekuje se da će djelatne tvari koje se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. amiodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, kinidin, verapamil) u manjoj mjeri povećati koncentraciju apiksabana u plazmi. Kod istodobne primjene s lijekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana. Primjerice, primjena diltiazema (360 mg jedanput na dan), koji se smatra umjereno jakim inhibitorom CYP3A4 i slabim inhibitorom P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,4 puta, a vrijednost $C_{\max}$ 1,3 puta. Primjena naproksena (jedna doza od 500 mg), koji inhibira P-gp, ali ne i CYP3A4, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost $C_{\max}$ 1,6 puta. Klaritromicin (500 mg, dvaput na dan), koji je inhibitor P-gp-a i snažan inhibitor CYP3A4, povećao je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,6 puta, a vrijednost $C_{\max}$ 1,3 puta.

Induktori citokroma CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4 i P-gp-a, smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za približno 54 %, a vrijednost $C_{\max}$ za približno 42 %. Istodobna primjena apiksabana s drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) također može dovesti do smanjenja koncentracije apiksabana u plazmi. Kod istodobne primjene s takvim lijekovima nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana, ali u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a apiksaban treba primjenjivati uz oprez u prevenciji VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a.

Apiksaban se ne preporučuje u liječenju DVT-a i PE-a u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a, jer se može ugroziti djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI-jevi/SNRI-jevi i NSAIL-ovi

Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano osim u posebnom slučaju promjene antikoagulacijske terapije kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrija (vidjeti dio 4.3).

Nakon kombinirane primjene enoksaparina (jednokratna doza od 40 mg) i apiksabana (jednokratna doza od 5 mg) uočen je aditivan učinak na anti-faktor Xa aktivnost.

Kod istodobne primjene apiksabana i ASK-a u dozi od 325 mg jedanput na dan nisu primijećene farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije.

Istodobna primjena apiksabana i klopidogetrela (75 mg jedanput na dan) ili kombinacije 75 mg klopidogetrela i 162 mg ASK-a jedanput na dan, ili prasugrela (60 mg, nakon čega slijedi 10 mg jedanput na dan) u ispitivanjima faze I nije pokazala značajno produljenje vremena krvarenja ni

dodatnu inhibiciju agregacije trombocita u usporedbi s primjenom antitrombocitnih lijekova bez apiksabana. Promjene rezultata testova zgrušavanja (PV, INR i aPTV) bile su konzistentne s učincima apiksabana primijenjenog samostalno.

Primjena naproksena (500 mg), inhibitora P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost C_{max} 1,6 puta. Opažene su odgovarajuće promjene rezultata testova zgrušavanja za apiksaban. Nakon istodobne primjene apiksabana i naproksena nisu primijećene promjene u učinku naproksena na agregaciju trombocita izazvanu arahidonskom kiselinom niti klinički značajno produljenje vremena krvarenja.

Usprkos tim nalazima, neke osobe mogu imati izraženiji farmakodinamički odgovor kod istodobne primjene antitrombocitnih lijekova i apiksabana. Potreban je oprez kod istodobne primjene apiksabana s SSRI-jevima/SNRI-jevima, NSAIL-ovima, ASK-om i/ili inhibitorima receptora P2Y₁₂ jer oni obično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Iskustvo istodobne primjene s drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfinpirazona) ili tromboliticima je ograničeno. Budući da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova s apiksabanom (vidjeti dio 4.4).

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja u 12 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih apiksabanom i ASK-om u dozi ≤ 165 mg na dan u ispitivanju CV185325.

Drugi istodobno primijenjeni lijekovi

Kod istodobne primjene apiksabana i atenolola ili famotidina nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Istodobna primjena apiksabana u dozi od 10 mg s atenololom u dozi od 100 mg nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku apiksabana. Nakon istodobne primjene navedenih dvaju lijekova srednja vrijednost AUC-a je bila 15 % niža, a vrijednost C_{max} 18 % niža nego kad su ti lijekovi primijenjeni samostalno. Primjena apiksabana u dozi od 10 mg s famotidinom u dozi od 40 mg nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost C_{max} apiksabana.

Učinak apiksabana na druge lijekove

Ispitivanja apiksabana *in vitro* pokazala su da on nema inhibicijski učinak na aktivnost CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu m$) te da je slab inhibitor aktivnosti CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu m$) pri koncentracijama koje su značajno više od vršnih koncentracija lijeka u plazmi zabilježenih u bolesnika. Pri koncentracijama do $20 \mu m$ apiksaban nije inducirao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da bi apiksaban mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju. Apiksaban nije značajan inhibitor P-gp-a.

U ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, opisanima u nastavku, apiksaban nije značajno izmijenio farmakokinetiku digoksina, naproksena ni atenolola.

Digoksin

Istodobna primjena apiksabana (20 mg jedanput na dan) i digoksina (0,25 mg jedanput na dan), supstrata P-gp-a, nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost C_{max} digoksina. Stoga apiksaban ne inhibira transport supstrata u kojem posreduje P-gp.

Naproksen

Istodobna primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i jedne doze naproksena (500 mg), često korištenog NSAIL-a, nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost C_{max} naproksena.

Atenolol

Istodobna primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i atenolola (100 mg), uobičajenog beta-blokatora, nije izmijenila farmakokinetiku atenolola.

Aktivni ugljen

Primjena aktivnog ugljena umanjuje izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.9).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija nisu provedena u pedijatrijskih bolesnika. Gore navedeni podaci o interakcijama dobiveni su u odraslih osoba te je za pedijatrijsku populaciju potrebno uzeti u obzir upozorenja u dijelu 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni apiksabana u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ni neizravan štetan učinak vezan uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu apiksabana tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se apiksaban ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja ukazuju da se apiksaban izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja apiksabanom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Ispitivanja u životinja koje su dobile dozu apiksabana nisu pokazala učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eliquis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U odraslih osoba sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 7 kliničkih ispitivanja faze III koja su uključivala više od 21 000 bolesnika: više od 5000 bolesnika u ispitivanjima VTEp, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 20 dana, više od 11 000 bolesnika u ispitivanjima NVAf-a, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 1,7 godina i u više od 4000 bolesnika u liječenju VTE-a (VTEt), u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 221 dan (vidjeti dio 5.1).

Česte nuspojave bile su krvarenje, kontuzija, epistaksa i hematom (vidjeti Tablicu 3 za profil i učestalost nuspojava prema indikaciji).

U ispitivanjima VTEp-a je ukupno 11 % bolesnika liječenih apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan imalo nuspojave. Ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 10 % u ispitivanjima koja su uspoređivala apiksaban s enoksaparinom.

U ispitivanjima NVAF-a je ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 24,3 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s varfarinom i 9,6 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s acetilsalicilatnom kiselinom. U ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s varfarinom incidencija velikih gastrointestinalnih krvarenja prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) (uključujući gornje gastrointestinalno, donje gastrointestinalno i rektalno krvarenje) kod primjene apiksabana bila je 0,76 %/godina. Incidencija velikog intraokularnog krvarenja prema kriterijima ISTH-a kod primjene apiksabana bila je 0,18 %/godina.

U ispitivanjima VTET-a je ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 15,6 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s enoksaparinom/varfarinom i 13,3 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s placebom (vidjeti dio 5.1).

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 prikazuje nuspojave u odraslih osoba kod VTET-a, NVAF-a i VTET-a te u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina kod VTET-a i prevencije rekurentnog VTE-a, razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Podaci o učestalosti nuspojava zabilježeni u Tablici 3 za pedijatrijske bolesnike dobiveni su iz ispitivanja CV185325 u kojem su navedeni bolesnici primali apiksaban za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a.

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Prevencija VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTET)	Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>				
Anemija	često	često	često	često
Trombocitopenija	manje često	manje često	često	često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				
Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija	rijetko	manje često	manje često	često [†]
Pruritus	manje često	manje često	manje često*	često
Angioedem	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
Krvarenje u mozgu [†]	nepoznato	manje često	rijetko	nepoznato
<i>Poremećaji oka</i>				
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)	rijetko	često	manje često	nepoznato
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
Krvarenje, hematom	često	često	često	često

Klasifikacija organskih sustava	Prevenција VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
Hipotenzija (uključujući hipotenziju tijekom zahvata)	manje često	često	manje često	često
Intraabdominalno krvarenje	nepoznato	manje često	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>				
Epistaksa	manje često	često	često	vrlo često
Hemoptiza	rijetko	manje često	manje često	nepoznato
Krvarenje u dišnom sustavu	nepoznato	rijetko	rijetko	nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
Mučnina	često	često	često	često
Krvarenje u probavnom sustavu	manje često	često	često	nepoznato
Hemoroidalno krvarenje	nepoznato	manje često	manje često	nepoznato
Krvarenje u ustima	nepoznato	manje često	često	nepoznato
Hematohezijska	manje često	manje često	manje često	često
Rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive	rijetko	često	često	često
Retroperitonealno krvarenje	nepoznato	rijetko	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				
Odstupanja od normalnih vrijednosti testova jetrene funkcije, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje bilirubina u krvi	manje često	manje često	manje često	često
Povišenje gama-glutamilttransferaze	manje često	često	često	nepoznato
Povišenje alanin aminotransferaze	manje često	manje često	često	često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
Kožni osip	nepoznato	manje često	često	često
Alopecija	rijetko	manje često	manje često	često
Multiformni eritem	nepoznato	vrlo rijetko	nepoznato	nepoznato
Kožni vaskulitis	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato

Klasifikacija organskih sustava	Prevenција VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAf)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				
Krvarenje u mišić	rijetko	rijetko	manje često	nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				
Hematurija	manje često	često	često	često
Nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa	nepoznato	nepoznato	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				
Abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	manje često	manje često	često	vrlo često [§]
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
Krvarenje na mjestu primjene	nepoznato	manje često	manje često	nepoznato
<i>Pretrage</i>				
Pozitivno okultno krvarenje	nepoznato	manje često	manje često	nepoznato
<i>Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije</i>				
Kontuzija	često	često	često	često
Krvarenje nakon kirurškog zahvata (uključujući hematoma nakon kirurškog zahvata, krvarenje iz rane, hematoma na mjestu punkcije žile i krvarenje na mjestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje na mjestu reza (uključujući hematoma na mjestu reza), krvarenje tijekom kirurškog zahvata	manje često	manje često	manje često	često
Traumatsko krvarenje	nepoznato	manje često	manje često	nepoznato

* Nije bilo pojava generaliziranog pruritisa u CV185057 (dugoročna prevencija VTE-a)

† Pojam „krvarenje u mozgu“ obuhvaća sva intrakranijalna ili intraspinalna krvarenja (tj. hemoragijski moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelumu, intraventrikularna ili subduralna krvarenja).

‡ Uključuje anafilaktičnu reakciju, preosjetljivost na lijek i preosjetljivost.

§ Uključuje veliko menstrualno krvarenje, intermenstrualno krvarenje i vaginalno krvarenje.

Primjena apiksabana može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može prouzročiti posthemoragijsku anemiju. Znakovi, simptomi i težina variraju ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 1 kliničkom ispitivanju faze I i 3 klinička ispitivanja faze II/III koja su obuhvatila 970 bolesnika. Od njih je 568 bolesnika primilo jednu ili više doza apiksabana za prosječnu ukupnu izloženost od 1, 24, 331 odnosno 80 dana (vidjeti dio 5.1). Bolesnici su primili doze prilagođene njihovim tjelesnim težinama u formulacijama apiksabana primjerenim dobnoj skupini.

Ukupno gledano, sigurnosni profil apiksabana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina bio je sličan onom u odraslih osoba i u pravilu je bio konzistentan u različitim pedijatrijskim dobnim skupinama.

Najčešće prijavljivane nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile su epistaksa i abnormalno vaginalno krvarenje (vidjeti Tablicu 3 za profil nuspojava i učestalosti prema indikaciji).

U usporedbi s odraslim osobama liječenim apiksabanom, u pedijatrijskih bolesnika su češće prijavljivane: epistaksa (vrlo često), abnormalno vaginalno krvarenje (vrlo često), preosjetljivost i anafilaksija (često), pruritus (često), hipotenzija (često), hematohezija (često), povišena aspartat aminotransferaza (često), alopecija (često) i krvarenje nakon kirurškog zahvata (često), ali u istoj kategoriji učestalosti kao i u pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC); jedina iznimka je bilo abnormalno vaginalno krvarenje koje je prijavljeno kao često u skupini koja je primala SOC. U svim osim jednog slučaja prijavljena su povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza u pedijatrijskih bolesnika koji su istodobno primali kemoterapiju za podležeću zloćudnu bolest.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje apiksabanom može povećati rizik od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, mora se prekinuti liječenje i istražiti uzrok krvarenja. Treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije, npr. kirurške hemostaze, transfuzije smrznute svježe plazme ili primjene lijeka za reverziju učinka inhibitora faktora Xa (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima apiksaban primjenjivan peroralno zdravim odraslim ispitanicima u dozama do 50 mg na dan tijekom 3 do 7 dana (25 mg dvaput na dan tijekom 7 dana ili 50 mg jedanput na dan tijekom 3 dana) nije izazvao klinički značajne nuspojave.

U zdravih odraslih ispitanika primjena aktivnog ugljena 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze apiksabana od 20 mg smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za 50 % odnosno 27 % i nije utjecala na C_{max} . Srednja vrijednost poluvijeka apiksabana smanjila se s 13,4 sati kad je lijek primijenjen samostalno na 5,3 sati kod primjene aktivnog ugljena 2 sata nakon apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog ugljena 6 sati nakon apiksabana. Stoga, primjena aktivnog ugljena može biti korisna u slučaju predoziranja apiksabanom ili nehotičnog uzimanja lijeka.

Hemodijaliza je smanjila AUC apiksabana za 14 % u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) kod peroralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predoziranja apiksabanom.

Lijek za reverziju učinka inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) dostupan je za odrasle osobe za situacije u kojima je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolirano ili može ugroziti život (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkog učinka apiksabana, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja u osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa u bolesnika koji primaju apiksaban. Može se razmotriti višekratno doziranje i titriranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

Primjena posebnog lijeka za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak apiksabana nije ustanovljena u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa.

Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većeg krvarenja potrebno je razmotriti konzultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, direktni inhibitori faktora Xa, ATK oznaka: B01AF02

Mehanizam djelovanja

Apiksaban je snažan, reverzibilan, izravan i visokoselektivan inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa za peroralnu primjenu. Za antitrombotsku aktivnost ne iziskuje antitrombin III. Apiksaban inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugruške te aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema izravan učinak na agregaciju trombocita, ali neizravno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom aktivnosti faktora Xa apiksaban sprječava stvaranje trombina i nastanak tromba. Neklinička ispitivanja apiksabana na životinjskim modelima pokazala su antitrombotsku djelotvornost u prevenciji arterijske i venske tromboze u dozama kod kojih je očuvana hemostaza.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci apiksabana održavaju njegov mehanizam djelovanja (inhibicija faktora Xa). Zahvaljujući inhibiciji faktora Xa apiksaban produljuje parametre testova zgrušavanja poput protrombinskog vremena (PV), INR-a i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV). U odraslih osoba, promjene uočene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih učinaka apiksabana. U testu stvaranja trombina apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Apiksaban također pokazuje anti-faktor Xa aktivnost (AXA), što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-faktor Xa aktivnosti, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Podaci iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba dostupni su samo za Rotachrom® Heparin kromogeni test. Anti-faktor Xa aktivnost blisko je i izravno linearno povezana s koncentracijama apiksabana u plazmi pa maksimalne vrijednosti doseže u vrijeme vršnih koncentracija apiksabana u plazmi. Povezanost između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti je približno linearna u širokom rasponu doza apiksabana. Rezultati pedijatrijskih

ispitivanja apiksabana ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti konzistentna s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba. To podupire dokumentirani mehanizam djelovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa-a.

Tablica 4 u nastavku pokazuje predviđenu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju u odraslih osoba. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za prevenciju VTE-a nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,6 puta. U bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,7 puta. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za liječenje DTV-a i PE-a ili za prevenciju rekurentnih DVT-a i PE-a, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 2,2 puta.

Tablica 4: Predviđena izloženost apiksabanu u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost

	Apiksaban C_{max} (ng/ml)	Apiksaban C_{min} (ng/ml)	Najviša anti- faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/ml)	Najniža anti- faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/ml)
	Medijan [5., 95. percentil]			
<i>Prevencija VTE-a: elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze koljena ili kuka</i>				
2,5 mg dva puta na dan	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAF</i>				
2,5 mg dva puta na dan *	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dva puta na dan	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTet)</i>				
2,5 mg dva puta na dan	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dva puta na dan	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dva puta na dan	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populacija s prilagođenom dozom na temelju 2 od 3 kriterija smanjenja doze u ARISTOTLE ispitivanju.

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju apiksabana korišten je test za apiksaban STA[®] Liquid Anti-Xa. Rezultati navedenih ispitivanja apiksabana ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti (AXA) konzistentna s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba. To podupire dokumentirani mehanizam djelovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa-a.

U svim razinama tjelesne težine od 9 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185155, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 30,3 (22) ng/ml i 80,8 (16,8) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom

pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan.

U svim razinama tjelesne težine od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185362, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 67,1 (30,2) ng/ml i 213 (41,7) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 71,3 (61,3) ng/ml i 230 (39,5) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan.

U svim razinama tjelesne težine od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185325, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 47,1 (57,2) ng/ml i 146 (40,2) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 50 (54,5) ng/ml i 144 (36,9) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan.

Predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za pedijatrijska ispitivanja ukazuju da su fluktuacija u stanju dinamičke ravnoteže između najviše i najniže koncentracije apiksabana i razina anti-faktor Xa aktivnosti bile približno trostruke (min., maks.: 2,65 – 3,22) u ukupnoj populaciji.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevenција venskih tromboembolijskih događaja: elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka ili koljena

Klinički program za apiksaban osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u prevenciji venskih tromboembolijskih događaja u širokom rasponu odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena. Ukupno su 8464 bolesnika randomizirana u dva pivotalna, dvostruko slijepa, multinacionalna ispitivanja u kojima se apiksaban u dozi od 2,5 mg primijenjen peroralno dvaput na dan (4236 bolesnika) uspoređivao s enoksaparinom u dozi od 40 mg jedanput na dan (4228 bolesnika). U taj broj ulaze 1262 bolesnika (618 u skupini koja je uzimala apiksaban) u dobi od 75 ili više godina, 1004 bolesnika (499 u skupini koja je uzimala apiksaban) niske tjelesne težine (≤ 60 kg), 1495 bolesnika (743 u skupini koja je uzimala apiksaban) s BMI vrijednošću ≥ 33 kg/m² i 415 bolesnika (203 u skupini koja je uzimala apiksaban) s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Ispitivanje ADVANCE-3 obuhvatilo je 5407 bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka, a ispitivanje ADVANCE-2 obuhvatilo je 3057 bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze koljena. Ispitanici su dobivali ili apiksaban u dozi od 2,5 mg peroralno dvaput na dan ili enoksaparin u dozi od 40 mg supkutano jedanput na dan. Prva doza apiksabana primijenjena je 12 do 24 sata nakon kirurškog zahvata, dok je primjena enoksaparina započela 9 do 15 sati prije kirurškog zahvata. I apiksaban i enoksaparin su primjenjivani 32-38 dana u ispitivanju ADVANCE-3 te 10-14 dana u ispitivanju ADVANCE-2.

Na temelju anamneze bolesnika, u ispitivanoj populaciji u sklopu ispitivanja ADVANCE-3 i ADVANCE-2 (8464 bolesnika) 46 % bolesnika je imalo hipertenziju, 10 % hiperlipidemiju, 9 % šećernu bolest i 8 % koronarnu bolest srca.

U elektivnim kirurškim zahvatima ugradnje endoproteze kuka i koljena apiksaban je bio statistički uspješniji od enoksaparina u redukciji mjere primarnog ishoda (kombinacija svih venskih tromboembolijskih događaja (VTE) i smrti zbog bilo kojeg razloga) te redukciji mjere ishoda velikog VTE-a (kombinacija proksimalne duboke venske tromboze (DVT), nesmrtonosne plućne embolije (PE) i smrtnog ishoda povezanog s venskom tromboembolijom) (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz pivotalnih ispitivanja faze III

Tablica 3: Rezultati usporedbe učinkovitosti iz prvotanim ispitivanjima razlika 11						
Ispitivanje	ADVANCE-3 (kuk)			ADVANCE-2 (koljeno)		
Ispitivani lijek Doza Trajanje liječenja	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 35 ± 3 d	p- vrijednost	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 12 ± 2 d	p- vrijednost
Ukupan broj VTE-a/smrti zbog bilo kojega razloga						
Broj događaja/ispitanika a Stopa događaja	27/1949 1,39 %	74/1917 3,86 %	< 0,0001	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	<0,0001
Relativan rizik 95 % CI	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Veliki VTE						
Broj događaja/ispitanika a Stopa događaja	10/2199 0,45 %	25/2195 1,14 %	0,0107	13/1195 1,09 %	26/1199 2,17 %	0,0373
Relativan rizik 95 % CI	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Mjere ishoda sigurnosti koje uključuju veliko krvarenje, kombinaciju velikog i klinički značajnog krvarenja koje nije veliko, te sva krvarenja, imali su podjednake stope u bolesnika liječenih apiksabanom u dozi od 2,5 mg u usporedbi s bolesnicima liječenim enoksaparinom u dozi od 40 mg (vidjeti Tablicu 6). Svi kriteriji za krvarenje uključuju krvarenje na mjestu kirurškog zahvata.

Tablica 6: Rezultati krvarenja iz pivotalnih ispitivanja faze III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 35 ± 3 d	Apiksaban 2,5 mg p.o. dva puta na dan 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg s.c. jedanput na dan 12 ± 2 d
Svi liječeni bolesnici	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508
Vrijeme liječenja¹				
Veliko	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Smrtonosno	0	0	0	0
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Sva krvarenja	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Vrijeme liječenja nakon kirurškog zahvata²				
Veliko	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Smrtonosna	0	0	0	0
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Sva krvarenja	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

* Svi kriteriji za krvarenje uključuju krvarenje na mjestu kirurškog zahvata.

¹ Uključuje događaje koji su nastupili nakon prve doze enoksaparina (prije kirurškog zahvata)

² Uključuje događaje koji su nastupili nakon prve doze apiksabana (nakon kirurškog zahvata)

U ispitivanjima faze II i III u elektivnim kirurškim zahvatima ugradnje endoproteze kuka i koljena ukupne incidencije nuspojava krvarenja, anemije i odstupanja od normalnih vrijednosti transaminaza (npr. razine ALT-a) bile su brojčano niže u bolesnika koji su uzimali apiksaban nego u onih koji su primali enoksaparin.

U ispitivanju u kirurškim zahvatima ugradnje endoproteze koljena su tijekom predviđenog razdoblja liječenja u skupini koja je uzimala apiksaban zabilježena 4 slučaja plućne embolije, a u skupini koja je primala enoksaparin niti jedan. Ne postoji objašnjenje za tako visok broj slučajeva plućne embolije.

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske

U kliničkom je programu randomizirano ukupno 23 799 odraslih bolesnika (ARISTOTLE: apiksaban u usporedbi s varfarinom, AVERROES: apiksaban u usporedbi s ASK), uključujući 11 927 bolesnika randomiziranih da primaju apiksaban. Program je osmišljen da bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji imaju još jedan dodatni čimbenik rizika, kao što je:

- pretrpljen moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA)
- dob ≥ 75 godina
- hipertenzija
- šećerna bolest
- simptomatsko zatajivanje srca (NYHA kategorija $\geq$ II)

Ispitivanje ARISTOTLE

U ispitivanju ARISTOTLE je ukupno 18 201 odrasli bolesnik randomiziran na dvostruko slijepo liječenje apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih bolesnika [4,7 %], vidjeti dio 4.2) ili varfarinom (ciljni raspon INR-a 2,0-3,0). Bolesnici su bili izloženi ispitivanoj djelatnoj tvari prosječno 20 mjeseci. Srednja vrijednost dobi bila je 69,1 godinu, srednja vrijednost rezultata na ljestvici CHADS₂ 2,1, a 18,9 % bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

U ispitivanju je apiksaban bio statistički značajno uspješniji od varfarina u mjeri primarnog ishoda - sprječavanju moždanog udara (hemoragijskog ili ishemijskog) i sistemske embolije (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju ARISTOTLE

	Apiksaban N=9120 n (% na godinu)	Varfarin N=9081 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI)	p- vrijednost
Moždani udar ili sistemska embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecificiran	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragijski	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Sistemska embolija	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

U bolesnika randomiziranih da primaju varfarin, medijan postotka vremena provedenog u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2-3) bio je 66 %.

Apiksaban je u usporedbi s varfarinom smanjio broj slučajeva moždanog udara i sistemske embolije pri različitim razinama centralnog TTR-a; u najvišem kvartilu TTR-a u odnosu na centar omjer hazarda za apiksaban u odnosu na varfarin iznosio je 0,73 (95 % CI, 0,38; 1,40).

Ključne mjere sekundarnog ishoda – veliko krvarenje i smrt zbog bilo kojega razloga, ispitane su prethodno utvrđenom strategijom hijerarhijskog testiranja da bi se u cijelosti mogla kontrolirati pojavnost pogreške tipa 1 u ispitivanju. Statistički značajna superiornost utvrđena je i u obje ključne mjere sekundarnog ishoda, velikom krvarenju i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti Tablicu 8). Uz poboljšano praćenje INR-a smanjuju se opažene prednosti apiksabana u odnosu na varfarin što se tiče smrti zbog bilo kojeg razloga.

Tablica 8: Mjere sekundarnog ishoda u bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9088 n (% na godinu)	Varfarin N = 9052 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI)	p- vrijednost
Ishodi krvarenja				
Veliko*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Smrtonosno	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakranijalno	52 (0,33)	122 (0,80)		
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Sva krvarenja	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Ostale mjere ishoda				
Ukupna smrtnost	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarkt miokarda	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Veliko krvarenje definirano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

U ispitivanju ARISTOTLE ukupna stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 1,8 % za apiksaban i 2,6 % za varfarin.

Rezultati djelotvornosti za unaprijed određene podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS₂, dob, tjelesnu težinu, spol, status bubrežne funkcije, pretrpljeni moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s primarnim rezultatima djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji obuhvaćenoj ispitivanjem.

Incidencija velikog gastrointestinalnog krvarenja prema ISTH (uključujući krvarenje u gornjem odnosno donjem dijelu GI trakta i rektalno krvarenje) iznosila je 0,76 % na godinu za apiksaban i 0,86 % na godinu za varfarin.

Rezultati velikog krvarenja za unaprijed određene podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS₂, dob, tjelesnu težinu, spol, status bubrežne funkcije, pretrpljen moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s rezultatima za cjelokupnu populaciju obuhvaćenu ispitivanjem.

Ispitivanje AVERROES

U ispitivanju AVERROES randomizirano je ukupno 5598 odraslih bolesnika, koje su ispitivači ocijenili prikladnima za terapiju antagonistom vitamina K, u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih bolesnika [6,4 %], vidjeti dio 4.2) ili ASK-om. ASK se davala jedanput na dan u dozi od 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 (2,1 %) ili 324 mg (6,6 %), prema odluci ispitivača. Bolesnici su bili izloženi ispitivanoj djelatnoj tvari u prosjeku 14 mjeseci. Srednja vrijednost dobi bila je 69,9 godinu, srednja vrijednost rezultata na ljestvici CHADS₂ 2,0, a 13,6 % bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

Uobičajeni razlozi zbog kojih terapija antagonistom vitamina K u ispitivanju AVERROES nije bila primjerena obuhvaćali su nemogućnost/malu vjerojatnost određivanja vrijednosti INR-a u zadanim intervalima (42,6 %), bolesnikovo odbijanje liječenja antagonistom vitamina K (37,4 %), rezultat na ljestvici CHADS₂ = 1 zbog čega liječnik nije preporučio liječenje antagonistom vitamina K (21,3 %), bolesnik nije pouzdan da će se pridržavati uputa za liječenje lijekom antagonistom vitamina K (15,0 %) i poteškoće/očekivane poteškoće u kontaktiranju bolesnika u slučaju potrebe za hitnom promjenom doze (11,7 %).

Ispitivanje AVERROES prekinuto je rano na preporuku neovisnoga Odbora za praćenje podataka zbog jasnih dokaza o smanjenju broja slučajeva moždanog udara i sistemske embolije uz prihvatljiv profil sigurnosti.

U ispitivanju AVERROES ukupna stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 1,5 % za apiksaban i 1,3 % za ASK.

U ispitivanju je apiksaban bio statistički značajno uspješniji u mjeri primarnog ishoda - sprječavanju moždanog udara (hemoragijskog, ishemijskog ili nespecificiranog) ili sistemske embolije (vidjeti Tablicu 9) u usporedbi s ASK-om.

Tablica 9: Ključni rezultati djelotvornosti u bolesnika s fibrilacijom atriya u ispitivanju AVERROES

	Apiksaban N = 2807 n (% na godinu)	ASK N = 2791 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI)	p- vrijednost
Moždani udar ili sistemska embolija*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecificiran	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragijski	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Sistemska embolija	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Moždani udar, sistemska embolija, infarkt miokarda ili vaskularna smrt*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarkt miokarda	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskularna smrt	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Ukupna smrtnost†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Procijenjeno strategijom sekvencijskoga ispitivanja osmišljenoga s ciljem kontroliranja ukupne pojavnosti pogreške tipa I u ispitivanju.

† Mjera sekundarnog ishoda.

Nije bilo statistički značajne razlike između apiksabana i ASK-a u incidenciji velikog krvarenja (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10: Krvarenja u bolesnika s fibrilacijom atriya u ispitivanju AVERROES

	Apiksaban N = 2798 n (% na godinu)	ASK N = 2780 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI)	p- vrijednost
Veliko*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Smrtonosno, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakranijalno, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Sva krvarenja	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Veliko krvarenje definirano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

Bolesnici s NVAF-om koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji

Otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje AUGUSTUS, provedeno prema faktorijalnom nacrtu 2 x 2, obuhvatilo je 4614 odraslih bolesnika s NVAF-om koji su imali akutni koronarni sindrom (43 %) i/ili bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (56 %). Svi bolesnici primili su osnovnu

terapiju inhibitorom receptora P2Y₁₂ (klopidogrel: 90,3 %) propisanu prema lokalnom standardnom liječenju.

Bolesnici su bili randomizirani do 14 dana nakon akutnog koronarnog sindroma i/ili perkutane koronarne intervencije kako bi primali apiksaban u dozi od 5 mg dva puta na dan (2,5 mg dva puta na dan ako su ispunjena dva ili više kriterija za smanjenje doze; 4,2 % je primilo manju dozu) ili antagonist vitamina K odnosno ASK (81 mg jedanput na dan) ili placebo. Srednja vrijednost dobi bila je 69,9 godina, 94 % randomiziranih bolesnika imalo je CHA₂DS₂-VASc rezultat > 2, a 47 % imalo je HAS-BLED rezultat > 3. Kod bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala antagonist vitamina K udio vremena unutar terapijske širine (INR 2-3) iznosio je 56 %, pri čemu je 32 % vremena bilo ispod, a 12 % iznad terapijske širine.

Primarni cilj ispitivanja AUGUSTUS bila je procjena sigurnosti primjene s mjerom primarnog ishoda velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. Prilikom usporedbe apiksabana i antagonist vitamina K, mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje prema ISTH-u ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko, pojavila se u 6. mjesecu u 241 (10,5 %) bolesnika u skupini liječenoj apiksabanom i u 332 (14,7 %) bolesnika liječenih antagonistom vitamina K (HR = 0,69, 95 % CI: 0,58; 0,82; dvostrani p < 0,0001 za neinferiornost i p < 0,0001 za superiornost). Kod antagonist vitamina K dodatne su analize koje su koristile podskupine prema vremenu unutar terapijske širine pokazale da je najveća stopa krvarenja bila povezana s najnižim kvartilom vremena unutar terapijske širine. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvišeg kvartila vremena unutar terapijske širine.

Prilikom usporedbe ASK-a i placeba, mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje prema ISTH-u ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko, pojavila se u 6. mjesecu u 367 (16,1 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 204 (9,0 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo (HR = 1,88; 95 % CI: 1,58; 2,23; dvostrani p < 0,0001).

Konkretno se kod bolesnika liječenih apiksabanom veliko ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko pojavilo u 157 (13,7 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i 84 (7,4 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Kod bolesnika koji su primali antagonist vitamina K se veliko ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko pojavilo u 208 (18,5 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 122 (10,8 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Drugi učinci liječenja bili su procijenjeni kao sekundarni cilj ispitivanja s mjerama kompozitnog ishoda.

Prilikom usporedbe apiksabana i antagonist vitamina K mjera kompozitnog ishoda smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se u 541 (23,5 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 632 (27,4 %) bolesnika u skupini koja je primala antagonist vitamina K. Mjera kompozitnog ishoda smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) pojavila se u 170 (7,4 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 182 (7,9 %) bolesnika u skupini koja je primala antagonist vitamina K.

Prilikom usporedbe ASK-a i placeba mjera kompozitnog ishoda smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se u 604 (26,2 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 569 (24,7 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Mjera kompozitnog ishoda smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) pojavila se u 163 (7,1 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 189 (8,2 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Otvoreno, multicentrično ispitivanje EMANATE uključivalo je 1500 odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni peroralnim antikoagulantima ili su njima prethodno bili liječeni kraće od 48 sati, te za koje je planirana kardioverzija zbog NVAf-a. Bolesnici su bili randomizirani 1:1 u skupinu liječenu apiksabanom ili u skupinu liječenu heparinom i/ili antagonistom vitamina K radi sprječavanja kardiovaskularnih događaja. Električna i/ili farmakološka kardioverzija bila je provedena nakon najmanje 5 doza apiksabana od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih

bolesnika (vidjeti dio 4.2)) ili, ako se s kardioverzijom nije moglo toliko čekati, najmanje 2 sata nakon udarne doze od 10 mg (ili udarne doze od 5 mg u odabranih bolesnika (vidjeti dio 4.2)). U skupini liječenoj apiksabanom udarnu dozu primila su 342 bolesnika (331 bolesnik je primio dozu od 10 mg, a 11 bolesnika dozu od 5 mg).

Nije bio zabilježen niti jedan moždani udar (0 %) u skupini liječenoj apiksabanom (n = 753), dok je zabilježeno 6 (0,80 %) moždanih udara u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K (n = 747; relativni rizik 0,00; 95 % CI 0,00; 0,64). Smrt zbog bilo kojega razloga nastupila je u 2 bolesnika (0,27 %) u skupini liječenoj apiksabanom i u 1 bolesnika (0,13 %) u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K. Nije prijavljen niti jedan događaj sistemske embolije.

Događaji velikih krvarenja i klinički značajnih, ali ne velikih krvarenja pojavili su se u 3 (0,41 %), odnosno 11 (1,50 %) bolesnika u skupini liječenoj apiksabanom, u usporedbi s 6 (0,83 %) i 13 (1,80 %) bolesnika u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K.

Ovo eksplorativno ispitivanje pokazalo je pri kardioverziji usporedivu djelotvornost i sigurnost između skupine liječene apiksabanom i skupine liječene heparinom i/ili antagonistom vitamina K.

Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTEt)

Klinički program za odrasle osobe (AMPLIFY: apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban u odnosu na placebo) osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u liječenju DVT-a i/ili PE-a (AMPLIFY) i produljenoj terapiji u prevenciji rekurentnih DVT-a i/ili PE-a nakon liječenja antikoagulansom za DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT) u trajanju od 6 do 12 mjeseci. Oba ispitivanja bila su randomizirana, dvostruko slijepa, multinacionalna, s paralelnim skupinama, u bolesnika sa simptomatskom proksimalnom dubokom venskom trombozom ili simptomatskom plućnom embolijom. Sve ključne mjere ishoda sigurnosti i djelotvornosti utvrdio je neovisni slijepi odbor.

Ispitivanje AMPLIFY

U ispitivanju AMPLIFY randomizirano je ukupno 5395 odraslih bolesnika u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 10 mg dvaput na dan peroralno tijekom 7 dana, nakon čega je slijedio apiksaban 5 mg dvaput na dan peroralno tijekom 6 mjeseci, ili enoksaparin 1 mg/kg dvaput na dan potkožno barem 5 dana (do INR ≥ 2) i varfarin (ciljni raspon INR 2,0-3,0) peroralno tijekom 6 mjeseci.

Srednja vrijednost dobi bila je 56,9 godina i 89,8 % randomiziranih bolesnika imalo je neizazvane VTE-ove.

U bolesnika randomiziranih na varfarin, srednja vrijednost postotka vremena u terapijskom rasponu (INR 2,0-3,0) bila je 60,9 %. Apiksaban je smanjio broj slučajeva rekurentnog simptomatskog VTE-a ili smrtnog ishoda povezanog s VTE-om pri različitim razinama centralnog TTR-a; u najvišem kvartilu TTR-a u odnosu na centar, relativni rizik za apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin iznosio je 0,79 (95 % CI, 0,39; 1,61).

U ispitivanju, apiksaban nije bio inferioran enoksaparinu/varfarinu u kombiniranoj mjeri primarnog ishoda utvrđenog rekurentnog simptomatskog VTE-a (nefatalni DVT ili nefatalni PE) ili smrtnom ishodu povezanom s VTE-om (vidjeti Tablicu 11).

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY

	Apiksaban N=2609 n (%)	Enoksaparin/varfarin in N=2635 n (%)	Relativan rizik (95 % CI)
VTE ili smrtni ishod povezan s VTE-om	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)	

	Apiksaban N=2609 n (%)	Enoksaparin/varfarin in N=2635 n (%)	Relativan rizik (95 % CI)
Smrtni ishod povezan s VTE-om	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE ili ukupna smrtnost	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE ili smrtni ishod povezan s CV-om	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, smrtni ishod povezan s VTE-om, ili veliko krvarenje	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Neinferiorno u usporedbi s enoksaparinom/varfarinom (p-vrijednost <0,0001)

Djelotvornost apiksabana u početnom liječenju VTE-a bila je slična između bolesnika koji su liječeni od PE-a [Relativni rizik 0,9; 95 % CI (0,5; 1,6)] ili DVT-a [Relativni rizik 0,8; 95 % CI (0,5; 1,3)]. Djelotvornost u podskupinama, uključujući dob, spol, indeks tjelesne mase (BMI), bubrežnu funkciju, obim indeksa plućne embolije, lokaciju tromba u DVT-u i prethodnu primjenu parenteralnog heparina bila je općenito slična.

Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je veliko krvarenje. U ispitivanju je apiksaban bio statistički uspješniji od enoksaparina/varfarina u mjeri primarnog ishoda sigurnosti [Relativni rizik 0,31, 95 % CI(0,17; 0,55), P-vrijednost <0,0001] (vidjeti Tablicu 12).

Tablica 12: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY

	Apiksaban N=2676 n (%)	Enoksaparin/ varfarin N=2689 n (%)	Relativan rizik (95 % CI)
Veliko	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Manja	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Sva krvarenja	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Utvrđenih velikih krvarenja i klinički značajnih ali ne velikih krvarenja na bilo kojem anatomskom mjestu bilo je općenito manje u skupini liječenoj apiksabanom u odnosu na skupinu liječenu enoksaparinom/varfarinom. Utvrđeno veliko krvarenje prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (ISTH) javilo se u 6 (0,2 %) bolesnika liječenih apiksabanom i 17 (0,6 %) bolesnika liječenih enoksaparinom/varfarinom.

Ispitivanje AMPLIFY-EXT

U ispitivanju AMPLIFY-EXT randomizirano je ukupno 2482 odraslih bolesnika u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan peroralno, apiksabanom 5 mg dvaput na dan, ili placeboom tijekom 12 mjeseci nakon dovršetka 6-mjesečnog do 12-mjesečnog početnog liječenja antikoagulantom. Od navedenih, 836 bolesnika (33,7 %) sudjelovalo je u ispitivanju AMPLIFY prije uključivanja u ispitivanje AMPLIFY-EXT.

Srednja vrijednost dobi bila je 56,7 godina i 91,7 % randomiziranih bolesnika imalo je neizazvane VTE-ove.

U ispitivanju su obje doze apiksabana bile statistički superiorne placebo u mjeri primarnog ishoda simptomatskog, rekurentnog VTE-a (nefatalni DVT ili nefatalni PE) ili ukupne smrtnosti (vidjeti Tablicu 13).

Tablica 13: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban 2,5 mg (N=840)	Apiksaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Relativan rizik (95 % CI)	
				Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
	n (%)				
Rekurentni VTE ili ukupna smrtnost	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)		
Ukupna smrtnost	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentni VTE ili smrtni ishod povezan s VTE-om	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Rekurentni VTE ili smrtni ishod povezan s CV-om	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Nefatalni DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatalni PE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Smrtni ishod povezan s VTE-om	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] p-vrijednost < 0,0001

* U bolesnika s više od jednog događaja koji doprinosi mjeri kompozitnog ishoda, prijavljen je samo prvi događaj (primjerice, ako je ispitanik imao DVT i zatim PE, prijavljen je samo DVT)

[†] Pojedini ispitanici mogu imati više od jednog događaja i biti prikazani u objema klasifikacijama

Djelotvornost apiksabana u prevenciji rekurentnog venskog tromboembolijskog događaja održana je u podskupinama, uključujući dob, spol, BMI i bubrežnu funkciju.

Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je veliko krvarenje tijekom razdoblja liječenja. U ispitivanju, incidencija u velikom krvarenju obje doze apiksabana nije se statistički razlikovala od placeba. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji velikih krvarenja + klinički značajnih ali ne velikih krvarenja (CRNM), manjih, i svih krvarenja između skupine koja je liječena apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan i skupine koja je liječena placebom (vidjeti Tablicu 14).

Tablica 14: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban 2,5 mg (N=840)	Apiksaban 5,0 mg (N=811)	Placebo (N=826)	Relativan rizik (95 % CI)	
				Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
		n (%)			
Veliko	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Manja	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Sva krvarenja	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Utvrđeno veliko gastrointestinalno krvarenje prema ISTH-u pojavilo se u 1 (0,1 %) bolesnika liječenog apiksabanom pri dozi od 5 mg dvaput na dan, nijednom bolesniku pri dozi od 2,5 mg dvaput na dan i u 1 (0,1 %) bolesniku liječenom placebom.

Pedijatrijska populacija

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina

Ispitivanje CV185325 je bilo randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje apiksabana za liječenje VTE-a u pedijatrijskih bolesnika. To deskriptivno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene obuhvatilo je 217 pedijatrijskih bolesnika kojima je bilo potrebno antikoagulacijsko liječenje za VTE i prevencija rekurentnog VTE-a; 137 bolesnika u dobnoj skupini 1 (od 12 do < 18 godina), 44 bolesnika u dobnoj skupini 2 (od 2 do < 12 godina), 32 bolesnika u dobnoj skupini 3 (od 28 dana do < 2 godine) i 4 bolesnika u dobnoj skupini 4 (od rođenja do < 28 dana). Indeks VTE-a je bio potvrđen pretragama oslikavanja te zasebno utvrđen. Prije randomizacije su bolesnici primili standardno antikoagulacijsko liječenje u trajanju do 14 dana (srednja vrijednost (SD) trajanja standardnog antikoagulacijskog liječenja prije početka primjene ispitivanog lijeka bila je 4,8 (2,5) dana, a početak primjene u 92,3 % bolesnika nastupio je za ≤ 7 dana). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primali formulaciju apiksabana primjerenu dobnoj skupini (doze prilagođene tjelesnoj težini koje odgovaraju udarnoj dozi od 10 mg primijenjenoj dvaput na dan tijekom 7 dana, nakon koje slijedi doza od 5 mg primijenjena dvaput na dan u odraslih osoba) ili standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC). Za bolesnike u dobi od 2 do < 18 godina SOC se sastojao od heparina niske molekularne težine (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH), nefrakcioniranih heparina (engl. *unfractionated heparins*, UFH) ili antagonista vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA). Za bolesnike u dobi od 28 dana do < 2 godine SOC će biti ograničen na heparine (UFH ili LMWH). Glavna faza liječenja trajala je od 42 do 84 dana za bolesnike u dobi < 2 godine, a 84 dana u bolesnika u dobi > 2 godine. Bolesnici u dobi od 28 dana do < 18 godina, koji su bili randomizirani na primanje apiksabana, imali su mogućnost nastaviti s liječenjem apiksabanom dodatnih 6 do 12 tjedana u fazi nastavka ispitivanja.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je kompozitna i obuhvaćala je sve slikovno potvrđene i utvrđene slučajeve rekurentnog VTE-a sa i bez simptoma te smrti povezane s VTE-om. U nijednoj od ispitivanih skupina nije bilo smrtnih slučajeva bolesnika povezanih s VTE-om. Ukupno su 4 (2,8 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i 2 (2,8 %) bolesnika u skupini koja je primala SOC imala najmanje 1 utvrđeni događaj rekurentnog VTE-a sa ili bez simptoma.

Medijan opsega izloženosti u 143 liječena bolesnika u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 84,0 dana. Izloženost je trajala dulje od 84 dana u 67 (46,9 %) bolesnika. Mjera primarnog ishoda

sigurnosti bila je kompozitna i obuhvaćala je veliko krvarenje i klinički značajno krvarenje koje nije veliko, a primijećena je u 2 (1,4 %) bolesnika liječena apiksabanom naspram 1 (1,4 %) bolesnika liječenog SOC-om, uz relativni rizik od 0,99 (95 %-tni CI 0,1;10,8). U svim slučajevima, to se odnosilo na klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Manje krvarenje je bilo prijavljeno u 51 (35,7 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 21 (29,6 %) bolesnika u skupini koja je primala SOC, uz relativni rizik od 1,19 (95 %-tni CI 0,8; 1,8).

Veliko krvarenje definirano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili više od sljedećih kriterija: (i) smrtonosno krvarenje; (ii) klinički vidljivo krvarenje povezano sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od najmanje 20 g/l (2 g/dl) u razdoblju od 24 sata; (iii) krvarenje koje je retroperitonealno, plućno, intrakranijalno ili na neki drugi način uključuje središnji živčani sustav; i (iv) krvarenje koje zahtijeva kiruršku intervenciju u operacijskoj sali (uključujući intervencijsku radiologiju).

Klinički značajno krvarenje koje nije veliko definirano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili oba od sljedećih kriterija: (i) vidljivo krvarenje za koje se daje krvni pripravak, a koje nije izravno povezano s osnovnim medicinskim stanjem pacijenta i (ii) krvarenje koje zahtijeva medicinsku ili kiruršku intervenciju za ponovno uspostavljanje hemostaze, osim u operacijskoj sali.

Manje krvarenje definirano je kao svaka vidljiva ili makroskopska pojava krvarenja koja ne ispunjava gore navedene kriterije za veliko krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Menstrualno krvarenje klasificirano je kao događaj manjeg krvarenja, a ne kao klinički značajno krvarenje koje nije veliko.

Nije prijavljen nijedan događaj rekurentnog VTE-a sa ili bez simptoma ili smrtnosti povezane s VTE-om u 53 bolesnika koji su ušli u fazu nastavka ispitivanja i koji su bili liječeni apiksabanom. U nijednog od bolesnika uključenih u fazu nastavka ispitivanja nije se pojavio utvrđeni događaj velikog krvarenja ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. U osam (8/53; 15,1 %) bolesnika u fazi nastavka ispitivanja pojavili su se događaji manjeg krvarenja.

Bila su 3 smrtna slučaja u skupini koja je primala apiksaban i 1 smrtni slučaj u skupini koja je primala SOC te je ispitivač procijenio da nijedan od navedenih smrtnih slučajeva nije bio povezan s liječenjem. Prema odluci neovisnog povjerenstva za stručnu procjenu događaja nijedan od smrtnih slučajeva nije bio uzrokovan VTE-om niti događajem krvarenja.

Baza podataka o sigurnosti primjene apiksabana u pedijatrijskih bolesnika temelji se na ispitivanju CV185325 za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a, uz dodatak podataka iz ispitivanja PREVAPIX-ALL i ispitivanja SAXOPHONE za primarnu profilaksu VTE-a te ispitivanja CV185118 za podatke o primjeni jednokratne doze. Obuhvatila je 970 pedijatrijskih bolesnika, od kojih je 568 primilo apiksaban.

Nema odobrene indikacije u pedijatrijskih bolesnika za primarnu profilaksu VTE-a.

Prevencija VTE-a u pedijatrijskih bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom (ALL, LL)

U ispitivanju PREVAPIX-ALL je ukupno 512 bolesnika u dobi od ≥ 1 do < 18 godina s novodijagnosticiranim ALL-om ili LL-om, koji su bili podvrgnuti indukcijskoj kemoterapiji, uključujući primanje asparaginaze putem trajnog centralnog venskog katetera, randomizirano u omjeru 1:1 kako bi primali standardnu terapiju (bez sistemske antikoagulacijske terapije) ili apiksaban u sklopu otvorene primjene tromboprofilakse. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnoj režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine, namijenjenom izazivanju izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 15). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 2,5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Medijan trajanja izlaganja u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 25 dana.

Tablica 15: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
6 do < 10,5 kg	0,5 mg dvaput na dan
10,5 do < 18 kg	1 mg dvaput na dan
18 do < 25 kg	1,5 mg dvaput na dan
25 do < 35 kg	2 mg dvaput na dan
≥ 35 kg	2,5 mg dvaput na dan

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je kombinacija utvrđene nesmrtonosne duboke venske tromboze sa i bez simptoma, plućne embolije, tromboze venskih sinusa mozga i smrti povezane s venskom tromboembolijom. Incidencija mjere primarnog ishoda djelotvornosti iznosila je 31 (12,1 %) u skupini koja je primala apiksaban naspram 45 (17,6 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Smanjenje relativnog rizika nije bilo značajno.

Mjere ishoda sigurnosti utvrđene su prema kriterijima ISTH-a. Mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje, pojavila se u 0,8 % bolesnika u obje liječene skupine. Klinički značajno, ali ne veliko krvarenje pojavilo se u 11 bolesnika (4,3 %) u skupini koja je primala apiksaban i u 3 bolesnika (1,2 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Najčešći događaj klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja koji je doveo do razlike u liječenju bila je epistaksa blage do umjerene jačine. Događaji manjeg krvarenja pojavili su se u 37 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban (14,5 %) i u 20 bolesnika (7,8 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju.

Prevenција tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika s urođenom ili stečenom bolesti srca

SAXOPHONE je bilo otvoreno, multicentrično, usporedno ispitivanje u kojem su bolesnici u dobi od 28 dana do < 18 godina s urođenom ili stečenom bolesti srca, kojima je bila potrebna antikoagulacijska terapija, bili randomizirani u omjeru 2:1. Bolesnici su primali bilo apiksaban ili standardnu terapiju za tromboprofilaksu s antagonistom vitamina K ili heparinom niske molekularne težine. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine, namijenjenom izazivanju izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 16). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Srednja vrijednost trajanja izloženosti u skupini koja je primala apiksaban iznosila je 331 dan.

Tablica 16: Doziranje apiksabana u ispitivanju SAXOPHONE

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
6 do < 9 kg	1 mg dvaput na dan
9 do < 12 kg	1,5 mg dvaput na dan
12 do < 18 kg	2 mg dvaput na dan
18 do < 25 kg	3 mg dvaput na dan
25 do < 35 kg	4 mg dvaput na dan
≥ 35 kg	5 mg dvaput na dan

Mjera primarnog ishoda sigurnosti, kombinacija utvrđenog velikog krvarenja i klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja definirano prema kriterijima ISTH-a, pojavila se u 1 (0,8 %) od 126 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 3 (4,8 %) od 62 bolesnika u skupini koja je primala standardnu terapiju. Mjere sekundarnog ishoda sigurnosti, odnosno utvrđeno veliko, klinički značajno, ali ne veliko krvarenje i svi događaji krvarenja, bile su slične incidencije u obje liječene skupine. Mjera sekundarnog ishoda sigurnosti, odnosno prekid primjene lijeka zbog štetnog događaja, nepodnošljivost ili krvarenje prijavljena je u 7 (5,6 %) ispitanika u skupini koja je primala apiksaban i u 1 (1,6 %) ispitanika u skupini koja je primala standardnu terapiju. U nijednog od bolesnika iz obje

liječene skupine nije se pojavio tromboembolijski događaj. U nijednoj od liječenih skupina nije bilo smrtnih slučajeva.

Ovo ispitivanje je bilo prospektivno osmišljeno za deskriptivnu djelotvornost i sigurnost primjene zbog očekivane niske incidencije tromboembolije i događaja krvarenja u navedenoj populaciji. Zbog opažene niske incidencije tromboembolije u ovom ispitivanju nije se mogla napraviti konačna procjena odnosa rizik-korist.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja liječenja venske tromboembolije lijekom Eliquis u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U odraslih osoba, apsolutna bioraspoloživost apiksabana za doze do 10 mg iznosi otprilike 50 %. Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije (C_{max}) postiže 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete. Uzimanje s hranom ne utječe na AUC ni C_{max} apiksabana pri dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzimati s hranom ili bez nje.

Kod peroralnih doza do 10 mg, apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku i porast izloženosti proporcionalan dozi. Pri dozama od ≥ 25 mg apsorpcija apiksabana ograničena je razgradnjom te je i bioraspoloživost manja. Parametri izloženosti apiksabanu iskazuju nisku do umjerenu varijabilnost koja se odražava u obliku intraindividualne varijabilnosti od ~20 % CV odnosno interindividualne varijabilnosti od ~30 % CV.

Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg suspendirane u 30 ml vode, izloženost je bilo usporediva s izloženosti nakon peroralne primjene 2 cijele tablete od 5 mg. Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg s 30 g pirea od jabuka, vrijednosti C_{max} i AUC-a iznosile su 21 %, odnosno 16 % manje, u usporedbi s primjenom 2 cijele tablete od 5 mg. Smanjenje u izloženosti ne smatra se klinički značajnim.

Nakon primjene zdrobljene tablete apiksabana od 5 mg suspendirane u 60 ml 5 %-tne otopine glukoze u vodi, te primijenjene putem nazogastrične sonde, izloženost je bila slična izloženosti uočenoj u drugim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala zdrave ispitanike koji su primili jednokratnu peroralnu dozu tablete apiksabana od 5 mg.

S obzirom na predvidljivi farmakokinetički profil apiksabana proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz provedenih ispitivanja primjenjivi su za manje doze apiksabana.

Pedijatrijska populacija

Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije (C_{max}) postiže približno 2 sata nakon primjene jednokratne doze.

Distribucija

U odraslih osoba se približno 87 % apiksabana veže se za proteine u plazmi. Volumen distribucije (V_{ss}) iznosi približno 21 litru.

Nisu dostupni podaci o vezivanju apiksabana na proteine u plazmi specifičnom za pedijatrijsku populaciju.

Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban se eliminira kroz nekoliko puteva. U odraslih osoba se približno 25 % primijenjene doze apiksabana pronađe u obliku metabolita, većinom u fecesu. Izlučivanje apiksabana putem bubrega činilo je otprilike 27 % ukupnog klirensa u odraslih osoba. U kliničkim je ispitivanjima primijećeno dodatno izlučivanje putem žuči, a u nekliničkim ispitivanjima izravno putem crijeva.

U odraslih osoba ukupni klirens apiksabana iznosi oko 3,3 l/h, a poluvijek mu je približno 12 sati.

U pedijatrijskih bolesnika ukupni prividni klirens apiksabana iznosi oko 3,0 l/h.

O-demetilacija i hidroksilacija na 3-oksopiperidinilskom dijelu glavna su mjesta biotransformacije. Apiksaban se metabolizira prvenstveno putem CYP3A4/5, uz manji doprinos CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Nepromijenjeni apiksaban najvažnija je komponenta povezana s djelatnom tvari u ljudskoj plazmi, u kojoj nema aktivnih cirkulirajućih metabolita. Apiksaban je supstrat transportnih proteina: P-gp-a i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Starije osobe

U starijih su bolesnika (stariji od 65 godina) zabilježene više koncentracije u plazmi nego u mlađih bolesnika, pri čemu su srednje vrijednosti AUC-a bile otprilike 32 % više, dok nije bilo razlike u vrijednosti C_{max} .

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo utjecaja na vršne koncentracije apiksabana. Zabilježeno je povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije, što je utvrđeno mjerenjem klirensa kreatinina. U osoba s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51-80 ml/min) koncentracije apiksabana u plazmi (AUC) povećale su se za 16 %, u onih s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min) za 29 %, a u onih s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) za 44 % u usporedbi s osobama s normalnim klirensom kreatinina. Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo primjetan učinak na odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti.

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti, AUC apiksabana povećao se za 36 % kod primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana odmah nakon hemodijalize, u usporedbi s vrijednostima opaženih u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Hemodijaliza započeta dva sata nakon primjene jednokratne doze apiksabana od 5 mg smanjila je AUC apiksabana za 14 % u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti, što odgovara klirensu apiksabana kod dijalize od 18 ml/min. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti djelotvorna u slučaju predoziranja apiksabanom.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 2 godine teško oštećenje funkcije bubrega definira se kao procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 30 ml/min/1,73 m² tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA). U Tablici 17 u nastavku sažeto su navedene granične vrijednosti koje definiraju teško oštećenje funkcije bubrega prema spolu i postnatalnoj dobi u bolesnika mlađih od 2 godine u ispitivanju CV185325; svaka od njih odgovara vrijednosti eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA-e za bolesnike u dobi ≥ 2 godine.

Tablica 17: Granične vrijednosti eGFR-a za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325

Postnatalna dob (spol)	Referentni raspon GFR-a (ml/min/1,73 m ²)	Granična vrijednost eGFR-a za ispunjenje uvjeta*
1 tjedan (muška i ženska djeca)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 tjedana (muška i ženska djeca)	66 ± 25	≥ 12
> 8 tjedana do < 2 godine (muška i ženska djeca)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 godina (muška i ženska djeca)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 godina (muška djeca)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 godina (ženska djeca)	126 ± 22	≥ 30

*Granična vrijednost za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325, kod koje se procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) izračunavala prema ažuriranoj pojednostavljenoj (engl. *bedside*) Schwartzovoj formuli (Schwartz, GJ i sur., CJASN 2009.). Navedena granična vrijednost predviđena protokolom odgovarala je vrijednosti eGFR-a ispod koje se smatralo da budući bolesnik ima „nedostatnu funkciju bubrega“ koja isključuje njegovo sudjelovanje u ispitivanju CV185325. Svaka granična vrijednost je definirana kao vrijednost eGFR-a < 30 % od 1 standardne devijacije (SD) ispod referentnog raspona GFR-a za dob i spol. Granične vrijednosti za bolesnike u dobi < 2 godine odgovaraju vrijednosti eGFR-a < 30 ml/min/1,73 m², konvencionalnoj definiciji teškog oštećenja funkcije bubrega u bolesnika u dobi > 2 godine.

Pedijatrijski bolesnici s brzinama glomerularne filtracije ≤ 55 ml/min/1,73 m² nisu sudjelovali u ispitivanju CV185325, iako su uvjete za sudjelovanje u ispitivanju ispunjavali oni s blagim do umjerenim razinama oštećenja funkcije bubrega (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² BSA-e). Na temelju podataka prikupljenih od odraslih osoba i ograničenih podataka za sve pedijatrijske bolesnike liječene apiksabanom, nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje jetrene funkcije

U ispitivanju u kojem je uspoređivano 8 ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij A - 5 bodova (n = 6) i 6 bodova (n = 2) i 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij B - 7 bodova (n = 6) i 8 bodova (n = 2) s 16 zdravih kontrolnih ispitanika, farmakokinetika i farmakodinamika jedne doze apiksabana od 5 mg nisu se promijenile u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije. Promjene anti-FXa aktivnosti i INR-a bile su usporedive u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i zdravih ispitanika.

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Spol

Izloženost apiksabanu bila je otprilike 18 % veća u žena nego u muškaraca.

Nisu ispitane spolne razlike u farmakokinetičkim svojstvima u pedijatrijskih bolesnika.

Etničko podrijetlo i rasa

Rezultati svih ispitivanja faze I nisu pokazali primjetne razlike u farmakokinetici apiksabana između ispitanika bijele rase, ispitanika azijskoga podrijetla i ispitanika crne rase. Rezultati populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika koji su primali apiksaban uglavnom su se podudarali s rezultatima ispitivanja faze I.

Nisu ispitane razlike u farmakokinetičkim svojstvima povezane s etničkim podrijetlom i rasom u pedijatrijskih bolesnika.

Tjelesna težina

U usporedbi s izloženosti apiksabanu ispitanika tjelesne težine od 65 do 85 kg, u ispitanika tjelesne težine > 120 kg primijećeno je smanjenje izloženosti za približno 30 %, a u ispitanika tjelesne težine < 50 kg povećanje izloženosti za približno 30 %.

Primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika temelji se na fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U odraslih osoba ocijenjen je farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih mjera ishoda (anti-faktor Xa aktivnost [AXA], INR, PV, aPTV) nakon primjene širokog raspona doza (0,5 mg – 50 mg). Odnos između koncentracija apiksabana u plazmi i anti-FXa aktivnosti najbolje se opisuje linearnim modelom. PK/PD odnos zabilježen u bolesnika bio je konzistentan s onim opaženim u zdravih ispitanika.

Slično, rezultati procjene FK/FD apiksabana u pedijatrijskih bolesnika pokazuju linearni odnos između koncentracije apiksabana i AXA-e. To je konzistentno s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, toksičnosti za plodnost i embriofetalne razvojne toksičnosti te juvenilne toksičnosti.

Najvažniji učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza povezani su s farmakodinamičkom aktivnošću apiksabana na parametre zgrušavanja krvi. U ispitivanjima toksičnosti primijećeno je malo ili nikakvo povećanje sklonosti krvarenju. Ipak, budući da to može biti posljedica niže osjetljivosti životinjskih vrsta u nekliničkim ispitivanjima u usporedbi s ljudima, kod ekstrapolacije na ljude ovaj rezultat treba interpretirati uz oprez.

U mlijeku ženki štakora zabilježen je visok omjer razdiobe lijeka između mlijeka i majčine plazme (omjer za C_{max} je iznosio približno 8, dok je za AUC iznosio približno 30), vjerojatno zbog aktivnog prijenosa u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica:

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al-PVC/PVdC blisteri. Kutije s 10, 20, 60, 168 i 200 filmom obloženih tableta.

Al PVC/PVdC perforirani blisteri s jediničnim dozama s 60 x 1 i 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. svibnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. siječnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Eliquis 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 103 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Ovalne tablete (10 mm x 5 mm) ružičaste boje, s utisnutom oznakom 894 s jedne i 5 s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasle osobe

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (engl. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAf) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA), dobi ≥ 75 godina, hipertenzije, šećerne bolesti, simptomatskog zatajivanja srca (NYHA kategorija $\geq$ II).

Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a u odraslih (vidjeti dio 4.4 za hemodinamski nestabilne bolesnike s PE-om).

Pedijatrijska populacija

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAf)

Preporučena doza apiksabana je 5 mg peroralno dvaput na dan.

Smanjenje doze

Preporučena doza apiksabana je 2,5 mg peroralno dvaput na dan u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob ≥ 80 godina, tjelesnu težinu ≤ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l).

Liječenje mora biti dugotrajno.

Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTEt) u odraslih osoba

Preporučena doza apiksabana u liječenju akutnog DVT-a i u liječenju PE-a je 10 mg peroralno dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg peroralno dvaput na dan. U skladu s dostupnim medicinskim smjernicama, kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (primjerice, nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza apiksabana u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a je 2,5 mg peroralno dvaput na dan. Kada je indicirana prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a, s dozom od 2,5 mg dvaput dnevno treba započeti nakon dovršetka 6-mjesečnog liječenja apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan ili s drugim antikoagulantom, kako je navedeno u Tablici 1 u nastavku (vidjeti također dio 5.1).

Tablica 1 Preporuka za doziranje (VTET)

	Režim doziranja	Maksimalna dnevna doza
Liječenje DVT-a ili PE-a	10 mg dvaput na dan tijekom prvih 7 dana	20 mg
	nakon čega slijedi 5 mg dvaput na dan	10 mg
Prevencija rekurentnih DVT-a i/ili PE-a nakon dovršetka 6-mjesečnog liječenja DVT-a ili PE-a	2,5 mg dvaput na dan	5 mg

Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije stvarnim potrebama individualnog bolesnika nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina potrebno je uvesti liječenje apiksabanom nakon najmanje 5 dana početne parenteralne antikoagulacijske terapije (vidjeti dio 5.1).

Liječenje pedijatrijskih bolesnika apiksabanom temelji se na doziranju određenom prema razini tjelesne težine. Preporučena doza apiksabana u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 35 kg prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2: Preporuke o doziranju za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 35 kg (nakon početne parenteralne antikoagulacijske terapije)

	Od 1. do 7. dana		Od 8. dana nadalje	
Tjelesna težina (kg)	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza
≥ 35	10 mg dvaput na dan	20 mg	5 mg dvaput na dan	10 mg

Za doziranje u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine < 35 kg potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Eliquis granule u kapsulama za otvaranje i Eliquis obložene granule u vrećicama.

Na temelju smjernica za liječenje VTE-a u pedijatrijskoj populaciji, potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije za svakog bolesnika pojedinačno nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika

Potrebno je uzeti propuštenu jutarnju dozu odmah čim se primijeti da je propuštena ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri, bolesnik ne smije uzeti dvije doze sljedeće jutro. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti s unosom uobičajene doze dvaput na dan, kako je preporučeno.

Prelazak na druge lijekove

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na Eliquis (i obrnuto) može se izvršiti kada je predviđena sljedeća doza po rasporedu (vidjeti dio 4.5). Ti se lijekovi ne smiju primijeniti istodobno.

Prelazak s terapije antagonistima vitamina K na Eliquis

Kad bolesnik prelazi s terapije antagonistom vitamina K na Eliquis, liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K treba prekinuti te započeti primjenu lijeka Eliquis kad međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*, INR) bude < 2 .

Prelazak s lijeka Eliquis na terapiju antagonistom vitamina K

Tijekom prelaska s lijeka Eliquis na antagonist vitamina K, treba nastaviti primjenjivati Eliquis još barem 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene lijeka Eliquis i antagonista vitamina K treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka Eliquis. Istodobnu primjenu lijeka Eliquis i antagonista vitamina K treba nastaviti dok INR ne bude $\geq 2,0$.

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike.

Starije osobe

VTET – nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

NVAF – nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze (vidjeti *Smanjenje doze* na početku dijela 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Odrasli bolesnici

U odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije primjenjuju se sljedeće preporuke:

- u liječenju DVT-a, u liječenju PE-a i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2);
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF) i serumskim kreatininom od $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezanim s dobi > 80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 60 kg, potrebno je smanjenje doze (vidjeti gore navedeni podnaslov „Smanjenje doze“). U odsutnosti drugih kriterija za smanjenje doze (dob, tjelesna težina), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2):

- u liječenju DVT-a, u liječenju PE-a i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) apiksaban treba primjenjivati uz oprez;
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF), bolesnici trebaju primiti manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan.

U bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min, ili u bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva stoga se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Na temelju podataka prikupljenih u odraslih bolesnika i ograničenih podataka u pedijatrijskim bolesnicima (vidjeti dio 5.2), nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskim bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena apiksabana u pedijatrijskim bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetrene funkcije

Eliquis je kontraindiciran u odraslih bolesnika s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B) lijek treba primjenjivati uz oprez. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima (alanin aminotransferaza (ALT) / aspartat aminotransferaza (AST) $> 2 \times$ gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5 \times$ GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji Eliquis treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije početka liječenja lijekom Eliquis treba provesti testove jetrene funkcije.

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Tjelesna težina

VTEp – Nije potrebno prilagođavati dozu u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

NVAF - Nije potrebno prilagođavati dozu, osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze (vidjeti *Smanjenje doze* na početku dijela 4.2).

Pedijatrijska primjena apiksabana temelji se na fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Spol

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji (NVAF)

Bolesnici mogu nastaviti s primjenom apiksabana dok su podvrgnuti kateterskoj ablaciji (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

S primjenom apiksabana može se započeti ili nastaviti u odraslih bolesnika s NVAF-om kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima potrebno je prije kardioverzije razmotriti primjenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija ili slika kompjutorizirane tomografije) radi isključenja tromba u lijevom atriju, u skladu s važećim medicinskim smjernicama.

Bolesnici koji započinju liječenje apiksabanom moraju primati dozu apiksabana od 5 mg dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije kardioverzije kako bi se osigurala prikladna antikoagulacija (vidjeti dio 5.1). Režim doziranja potrebno je smanjiti na 2,5 mg apiksabana primijenjenih dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) ako bolesnik ispunjava kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove *Smanjenje doze* i *Oštećenje bubrežne funkcije* u prethodnom tekstu).

Ako je kardioverziju nužno provesti prije nego što je moguće dati 5 doza apiksabana, potrebno je primijeniti udarnu dozu od 10 mg, a nakon toga dozu od 5 mg dvaput na dan. U bolesnika koji ispunjavaju kriterije za smanjenje doze (vidjeti dijelove *Smanjenje doze* i *Oštećenje bubrežne funkcije* u prethodnom tekstu), režim doziranja treba smanjiti na udarnu dozu od 5 mg te nakon toga primijeniti dozu od 2,5 mg dvaput na dan. Udarana doza treba biti primijenjena najmanje 2 sata prije kardioverzije (vidjeti dio 5.1).

U svih bolesnika koji će biti podvrgnuti kardioverziji, prije kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je bolesnik uzio apiksaban kako je propisano. Pri donošenju odluka o početku i trajanju liječenja treba uzeti u obzir preporuke važećih smjernica za antikoagulacijsko liječenje bolesnika koji su podvrgnuti kardioverziji.

Bolesnici s NVAF-om i akutnim koronarnim sindromom i/ili perkutanom koronarnom intervencijom
Iskustvo liječenja apiksabanom je ograničeno kada se primjenjuje u preporučenoj dozi za bolesnike s NVAF-om u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima u bolesnika koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji nakon postizanja hemostaze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eliquis u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ustanovljene su samo za indikacije liječenja VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a, ne i za druge indikacije. Nema dostupnih podataka za novorođenčad i druge indikacije (vidjeti također dio 5.1). Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Eliquis u novorođenčadi, a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ne preporučuje se za druge indikacije već samo za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eliquis u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene za indikaciju prevencije tromboembolije. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije navedeni su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika

Za peroralnu primjenu.

Eliquis treba progutati s vodom, s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete Eliquis mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi, 5 %-tnoj otopini glukoze u vodi ili u soku od jabuke, ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno (vidjeti dio 5.2). Alternativno, tablete Eliquis mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5 %-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde (vidjeti dio 5.2). Zdrobljene tablete Eliquis stabilne su u vodi, 5 %-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje.
- Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 5.2)
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje. To može uključivati sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnosti malignih novotvorina kod kojih postoji velik rizik od krvarenja, nedavne ozljede mozga ili kralježnice, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, nedavno intrakranijalno krvarenje, utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih žila.
- Istodobno liječenje bilo kojim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom, heparinima niske molekularne težine (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulantima (varfarin, rivaroksaban, dabigatraneteksilat itd.), osim u posebnom slučaju promjene antikoagulacijske terapije (vidjeti dio 4.2), kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijsku (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

Kao i kod primjene drugih antikoagulanasa, bolesnike koji uzimaju apiksaban treba pomno motriti kako bi se uočili znakovi krvarenja. Ovaj lijek se preporučuje primjenjivati uz oprez kod bolesti kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja. Primjena apiksabana mora se prekinuti ako nastupi ozbiljno krvarenje (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata (vidjeti dio 5.1).

Za odrasle osobe je dostupan poseban lijek za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak apiksabana. Međutim, njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrates*, PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Ipak, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja u pedijatrijskih i odraslih bolesnika koji su primili apiksaban.

Interakcije s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu

Zbog povećanog rizika od krvarenja, istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena apiksabana s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako se bolesnici istodobno liječe selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (ASK).

Nakon kirurškog zahvata ne preporučuje se istodobna primjena drugih inhibitora agregacije trombocita i apiksabana (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s fibrilacijom atrijske i stanjima koja iziskuju monoterapiju ili dvojni terapiju antitrombocitnim lijekovima potrebno je provesti pažljivu procjenu potencijalnih koristi i potencijalnih rizika prije kombiniranja takve terapije s lijekom Eliquis.

U kliničkom ispitivanju odraslih bolesnika s fibrilacijom atrijske istodobna primjena ASK-a povećala je rizik od velikog krvarenja kod primjene apiksabana s 1,8 % na godinu na 3,4 % na godinu te rizik od krvarenja kod primjene varfarina s 2,7 % na godinu na 4,6 % na godinu. U ovom je kliničkom ispitivanju istodobno primjenjivano dvojno antitrombocitno liječenje u ograničenoj mjeri (2,1 %) (vidjeti dio 5.1).

Kliničko ispitivanje obuhvatilo je bolesnike s atrijskom fibrilacijom koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji te s predviđenim razdobljem liječenja inhibitorom receptora P2Y₁₂, s ili bez ASK-a, i peroralnim antikoagulansom (apiksabanom ili antagonistom vitamina K) tijekom 6 mjeseci. Istodobna primjena ASK-a povećala je rizik od velikog krvarenja prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko u ispitanika liječenih apiksabanom s 16,4 % na godinu na 33,1 % na godinu (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju u visokorizičnih bolesnika bez fibrilacije atrijske nakon akutnog koronarnog sindroma, karakteriziranog višestrukim srčanim i nesrčanim popratnim bolestima, koji su primili ASK ili kombinaciju ASK-a i klopidoigrela, prijavljen je značajan porast rizika od velikog krvarenja prema ISTH-u za apiksaban (5,13 % na godinu) u odnosu na placebo (2,04 % na godinu).

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja u 12 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih apiksabanom i ASK-om u dozi ≤ 165 mg na dan u ispitivanju CV185325.

Primjena trombolitičkih lijekova u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara

Iskustvo s primjenom trombolitičkih lijekova u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara u bolesnika koji uzimaju apiksaban vrlo je oskudno (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s protetskim srčanim zaliscima

Sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ispitivane u bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, s ili bez fibrilacije atrijske. Stoga se ne preporučuje primjenjivati apiksaban u ovom stanju.

Nije ispitana primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, stoga se primjena apiksabana ne preporučuje.

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući apiksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska protutijela i anti-beta2-glikoprotein-I protutijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Kirurški zahvati i invazivni postupci

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 48 sati prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji umjeren ili visok rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti vjerojatnost klinički značajnog krvarenja ili kod kojih je rizik od krvarenja neprihvatljiv.

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 24 sata prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji malen rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se očekuje minimalno krvarenje, krvarenje na mjestu koje nije kritično ili koje se lako može kontrolirati.

Ako se kirurški zahvat ili invazivni postupak ne mogu odgoditi, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza, uzevši u obzir povećani rizik od krvarenja. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost interventnog zahvata.

Apiksaban se mora početi ponovno uzimati što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata, ako to dopušta klinička situacija i ako je uspostavljena adekvatna hemostaza (za kardioverziju vidjeti dio 4.2).

U bolesnika koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji za fibrilaciju atrijske nije potrebno prekinuti liječenje apiksabanom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Privremeni prekid liječenja

Prekid liječenja antikoagulansima, uključujući apiksaban, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka u bolesnika povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati

propuštanje doze, a ako se iz bilo kojeg razloga antikoagulacijska terapija apiksabanom mora privremeno prekinuti, liječenje treba ponovno uvesti što je prije moguće.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kad se u bolesnika liječenih antitromboticima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili izvodi spinalna/epiduralna punkcija, postoji rizik od nastajanja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može prouzročiti dugotrajnu ili trajnu paralizu. Postoperativna primjena trajnog epiduralnog katetera ili istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu mogu povećati rizik od navedenih događaja. Trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti barem 5 sati prije primjene prve doze apiksabana. Rizik također mogu povećati traumatske ili opetovane epiduralne ili spinalne punkcije. Bolesnike treba često kontrolirati zbog moguće pojave znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se primijeti neurološko oštećenje, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. Prije neuroaksijalne intervencije liječnik mora razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse ili u bolesnika koji će antikoagulacijsku terapiju primati za profilaksu tromboze.

Nema kliničkog iskustva s primjenom apiksabana u kombinaciji s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. Ako za time postoji potreba, a na temelju općih farmakokinetičkih svojstava apiksabana, između posljednje doze apiksabana i uklanjanja katetera treba proći 20-30 sati (tj. 2 poluvijeka) i prije uklanjanja katetera treba preskočiti barem jednu dozu. Sljedeća doza apiksabana smije se dati najranije 5 sati nakon uklanjanja katetera. Kao i kod svih novih antikoagulanasa, iskustvo s neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga je potreban izniman oprez kod primjene apiksabana uz neuroaksijalnu blokadu.

Nema dostupnih podataka o vremenu kada se pedijatrijskim bolesnicima smije postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji apiksabanom. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu apiksabana i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulanasa.

Hemodinamski nestabilni bolesnici s plućnom embolijom (PE) ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Apiksaban se ne preporučuje kao zamjena za nefrakcionirani heparin u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija, jer sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

Bolesnici s aktivnim rakom

Bolesnici s aktivnim rakom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i slučajeva krvarenja. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena apiksabana za liječenje DVT-a ili PE-a u bolesnika koji boluju od raka (vidjeti također dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Odrasli bolesnici

Ograničeni klinički podaci ukazuju na to da su koncentracije apiksabana u plazmi povišene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za prevenciju VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevenciju rekurentnih DVT-a i PE-a (VTEt), apiksaban treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) i bolesnici u kojih je kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezan s dobi ≥ 80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 60 kg, trebaju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min ili u bolesnika na dijalizi nema kliničkog iskustva, stoga se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Nije provedeno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega te stoga ne smiju primiti apiksaban (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Stariji bolesnici

Rizik od krvarenja može se povećati s porastom životne dobi (vidjeti dio 5.2).

Osim toga, u starijih bolesnika se istodobna primjena apiksabana i ASK-a mora provoditi oprezno zbog potencijalno povećanog rizika od krvarenja.

Tjelesna težina

U odraslih osoba niska tjelesna težina (< 60 kg) može povisiti rizik od krvarenja (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Apiksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima ($ALT/AST > 2 \times GGN$) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5 \times GGN$ nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se apiksaban treba primjenjivati s oprezom u navedenoj populaciji (vidjeti dio 5.2). Prije početka liječenja apiksabanom treba provesti testove jetrene funkcije.

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Interakcija s inhibitorima izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i P-glikoproteina (P-gp)

Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir). Ti lijekovi mogu povećati izloženost apiksabanu dvostruko (vidjeti dio 4.5) ili čak i više ako postoje dodatni čimbenici koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje bubrežne funkcije).

Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Interakcija s induktorima CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) može smanjiti izlaganje apiksabanu za ~50 %. U kliničkom ispitivanju u bolesnika s fibrilacijom atriya uočena je smanjena djelotvornost i povećan rizik od krvarenja kod istodobne primjene apiksabana i snažnih induktora CYP3A4 i P-gp-a u usporedbi s primjenom samo apiksabana.

U bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dio 4.5):

- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a apiksaban treba primjenjivati uz oprez;
- u liječenju DVT-a i liječenju PE-a apiksaban se ne smije primjenjivati, jer se može ugroziti djelotvornost.

Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Laboratorijski parametri

Mehanizam djelovanja apiksabana očekivano utječe na rezultate testova zgrušavanja [npr. protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)]. Kod primjene uobičajne terapijske doze lijeka uočene promjene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti (vidjeti dio 5.1).

Informacija o pomoćnim tvarima

Eliquis sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan), snažnim inhibitorom CYP3A4 i P-gp-a, udvostručila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana i dovela do porasta srednje vrijednosti C_{max} apiksabana za 1,6 puta.

Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori kako CYP3A4 tako i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (kao na primjer ritonavir) (vidjeti dio 4.4).

Očekuje se da će djelatne tvari koje se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. amiodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, kinidin, verapamil) u manjoj mjeri povećati koncentraciju apiksabana u plazmi. Kod istodobne primjene s lijekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana. Primjerice, primjena diltiazema (360 mg jedanput na dan), koji se smatra umjereno jakim inhibitorom CYP3A4 i slabim inhibitorom P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,4 puta, a vrijednost C_{max} 1,3 puta. Primjena naproksena (jedna doza od 500 mg), koji inhibira P-gp, ali ne i CYP3A4, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost C_{max} 1,6 puta. Klaritromicin (500 mg, dvaput na dan), koji je inhibitor P-gp-a i snažan inhibitor CYP3A4, povećao je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,6 puta, a vrijednost C_{max} 1,3 puta.

Induktori citokroma CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4 i P-gp-a, smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za približno 54 %, a vrijednost C_{max} za približno 42 %. Istodobna primjena apiksabana s drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) također može dovesti do smanjenja koncentracije apiksabana u plazmi. Kod istodobne primjene s takvim lijekovima nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana, ali u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a apiksaban treba primjenjivati uz oprez u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a.

Apiksaban se ne preporučuje u liječenju DVT-a i PE-a u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a, jer se može ugroziti djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI-jevi/SNRI-jevi i NSAIL-ovi

Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano osim u posebnom slučaju promjene antikoagulacijske terapije kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrija (vidjeti dio 4.3).

Nakon kombinirane primjene enoksaparina (jednokratna doza od 40 mg) i apiksabana (jednokratna doza od 5 mg) uočen je aditivan učinak na anti-faktor Xa aktivnost.

Kod istodobne primjene apiksabana i ASK-a u dozi od 325 mg jedanput na dan nisu primijećene farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije.

Istodobna primjena apiksabana i klopidogetrela (75 mg jedanput na dan) ili kombinacije 75 mg klopidogetrela i 162 mg ASK-a jedanput na dan, ili prasugrela (60 mg, nakon čega slijedi 10 mg jedanput na dan) u ispitivanjima faze I nije pokazala značajno produljenje vremena krvarenja ni dodatnu inhibiciju agregacije trombocita u usporedbi s primjenom antitrombotičkih lijekova bez apiksabana. Promjene rezultata testova zgrušavanja (PV, INR i aPTV) bile su konzistentne s učincima apiksabana primijenjenog samostalno.

Primjena naproksena (500 mg), inhibitora P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost C_{max} 1,6 puta. Opažene su odgovarajuće promjene rezultata testova zgrušavanja za apiksaban. Nakon istodobne primjene apiksabana i naproksena nisu primijećene promjene u učinku naproksena na agregaciju trombocita izazvanu arahidonskom kiselinom niti klinički značajno produljenje vremena krvarenja.

Usprkos tim nalazima, neke osobe mogu imati izraženiji farmakodinamički odgovor kod istodobne primjene antitrombotičkih lijekova i apiksabana. Potreban je oprez kod istodobne primjene apiksabana s SSRI-jevima/SNRI-jevima, NSAIL-ovima, ASK-om i/ili inhibitorima receptora P2Y₁₂, jer oni obično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Iskustvo istodobne primjene s drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfinpirazona) ili tromboliticima je ograničeno. Budući da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova s apiksabanom (vidjeti dio 4.4).

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja u 12 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih apiksabanom i ASK-om u dozi ≤ 165 mg na dan u ispitivanju CV185325.

Drugi istodobno primijenjeni lijekovi

Kod istodobne primjene apiksabana i atenolola ili famotidina nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Istodobna primjena apiksabana u dozi od 10 mg s atenololom u dozi od 100 mg nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku apiksabana. Nakon istodobne primjene navedenih dvaju lijekova srednja vrijednost AUC-a je bila 15 % niža, a vrijednost C_{max} 18 % niža nego kad su ti lijekovi primijenjeni samostalno. Primjena apiksabana u dozi od 10 mg s famotidinom u dozi od 40 mg nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost C_{max} apiksabana.

Učinak apiksabana na druge lijekove

Ispitivanja apiksabana *in vitro* pokazala su da on nema inhibicijski učinak na aktivnost CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) te da je slab inhibitor

aktivnosti CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu m$) pri koncentracijama koje su značajno više od vršnih koncentracija lijeka u plazmi zabilježenih u bolesnika. Pri koncentracijama do $20 \mu m$ apiksaban nije inducirao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da bi apiksaban mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju. Apiksaban nije značajan inhibitor P-gp-a.

U ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, opisanima u nastavku, apiksaban nije značajno izmijenio farmakokinetiku digoksina, naproksena ni atenolola.

Digoksin

Istodobna primjena apiksabana (20 mg jedanput na dan) i digoksina (0,25 mg jedanput na dan), supstrata P-gp-a, nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost C_{max} digoksina. Stoga apiksaban ne inhibira transport supstrata u kojem posreduje P-gp.

Naproksen

Istodobna primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i jedne doze naproksena (500 mg), često korištenog NSAID-a, nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost C_{max} naproksena.

Atenolol

Istodobna primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i atenolola (100 mg), uobičajenog beta-blokatora, nije izmijenila farmakokinetiku atenolola.

Aktivni ugljen

Primjena aktivnog ugljena umanjuje izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.9).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija nisu provedena u pedijatrijskih bolesnika.

Gore spomenuti podaci o interakcijama dobiveni su u odraslih osoba te je upozorenja u dijelu 4.4 potrebno uzeti u obzir za pedijatrijsku populaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni apiksabana u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ni neizravan štetan učinak vezan uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu apiksabana tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se apiksaban ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja ukazuju da se apiksaban izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja apiksabanom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Ispitivanja u životinja koje su dobile dozu apiksabana nisu pokazala učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eliquis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U odraslih osoba sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 7 kliničkih ispitivanja faze III koja su uključivala više od 21 000 bolesnika: više od 5 000 bolesnika u ispitivanjima VTEp-a, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 20 dana, više od 11 000 bolesnika u ispitivanjima NVAf-a, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 1,7 godina, i više od 4000 bolesnika u ispitivanjima liječenja VTE-a (VTEt), u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 221 dan (vidjeti dio 5.1).

Česte nuspojave bile su krvarenje, kontuzija, epistaksa i hematom (vidjeti Tablicu 3 za profil i učestalost nuspojava prema indikaciji).

U ispitivanjima NVAf-a je ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 24,3 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s varfarinom i 9,6 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s acetilsalicilatnom kiselinom. U ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s varfarinom incidencija velikih gastrointestinalnih krvarenja prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) (uključujući gornje gastrointestinalno, donje gastrointestinalno i rektalno krvarenje) kod primjene apiksabana bila je 0,76 %/godina. Incidencija velikog intraokularnog krvarenja prema kriterijima ISTH-a kod primjene apiksabana bila je 0,18 %/godina.

U ispitivanjima VTEt-a je ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 15,6 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s enoksaparinom/varfarinom i 13,3 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s placebom (vidjeti dio 5.1)

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 prikazuje nuspojave u odraslih osoba kod NVAf-a i VTEp-a ili VTEt-a te u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina kod VTEt-a i prevencije rekurentnog VTE-a, razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Podaci o učestalosti nuspojava zabilježeni u Tablici 3 za pedijatrijske bolesnike dobiveni su iz ispitivanja CV185325 u kojem su navedeni bolesnici primali apiksaban za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a.

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAf)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTEt) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			
Anemija	često	često	često
Trombocitopenija	manje često	često	često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			
Preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija	manje često	manje često	često [‡]

Klasifikacija organskih sustava	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
Pruritus	manje često	manje često*	često
Angioedem	nepoznato	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			
Krvarenje u mozgu [†]	manje često	rijetko	nepoznato
<i>Poremećaji oka</i>			
Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)	često	manje često	nepoznato
<i>Krvožilni poremećaji</i>			
Krvarenje, hematom	često	često	često
Hipotenzija (uključujući hipotenziju tijekom zahvata)	često	manje često	često
Intraabdominalno krvarenje	manje često	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			
Epistaksa	često	često	vrlo često
Hemoptiza	manje često	manje često	nepoznato
Krvarenje u respiratornom traktu	rijetko	rijetko	nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
Mučnina	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	nepoznato
Hemoroidalno krvarenje	manje često	manje često	nepoznato
Krvarenje u ustima	manje često	često	nepoznato
Hematohezijska	manje često	manje često	često
Rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive	često	često	često
Retroperitonealno krvarenje	rijetko	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
Odstupanja od normalnih vrijednosti testova jetrene funkcije, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje bilirubina u krvi	manje često	manje često	često
Povišenje gama-	često	često	nepoznato

Klasifikacija organskih sustava	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
glutamiltransferaze			
Povišenje alanin aminotransferaze	manje često	često	često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Kožni osip	manje često	često	često
Alopecija	manje često	manje često	često
Multiformni eritem	vrlo rijetko	nepoznato	nepoznato
Kožni vaskulitis	nepoznato	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			
Krvarenje u mišić	rijetko	manje često	nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			
Hematurija	često	često	često
Nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa	nepoznato	nepoznato	nepoznato
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			
Abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	manje često	često	vrlo često ^s
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			
Krvarenje na mjestu primjene	manje često	manje često	nepoznato
<i>Pretrage</i>			
Pozitivno okultno krvarenje	manje često	manje često	nepoznato
<i>Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije</i>			
Kontuzija	često	često	često
Krvarenje nakon kirurškog zahvata (uključujući hematoma nakon kirurškog zahvata, krvarenje iz rane, hematoma na mjestu punkcije žile i krvarenje na mjestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje na mjestu reza (uključujući hematoma na mjestu reza), krvarenje tijekom kirurškog zahvata	manje često	manje često	često
Traumatsko krvarenje	manje često	manje često	nepoznato

* Nije bilo pojava generaliziranog pruritusa u CV185057 (dugoročna prevencija VTE-a)

† Pojam „krvarenje u mozgu“ obuhvaća sva intrakranijalna ili intraspinalna krvarenja (tj. hemoragijski moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelumu, intraventrikularna ili subduralna krvarenja).

‡ Uključuje anafilaktičnu reakciju, preosjetljivost na lijek i preosjetljivost.

§ Uključuje veliko menstrualno krvarenje, intermenstrualno krvarenje i vaginalno krvarenje.

Primjena apiksabana može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može prouzročiti posthemoragijsku anemiju. Znakovi, simptomi i težina variraju ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 1 kliničkom ispitivanju faze I i 3 klinička ispitivanja faze II/III koja su obuhvatila 970 bolesnika. Od njih je 568 bolesnika primilo jednu ili više doza apiksabana za prosječnu ukupnu izloženost od 1, 24, 331 odnosno 80 dana (vidjeti dio 5.1). Bolesnici su primili doze prilagođene njihovim tjelesnim težinama u formulacijama apiksabana primjerenim dobnoj skupini.

Ukupno gledano, sigurnosni profil apiksabana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina bio je sličan onom u odraslih osoba i u pravilu je bio konzistentan u različitim pedijatrijskim dobnim skupinama.

Najčešće prijavljivane nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile su epistaksa i abnormalno vaginalno krvarenje (vidjeti Tablicu 3 za profil nuspojava i učestalosti prema indikaciji).

U usporedbi s odraslim osobama liječenim apiksabanom, u pedijatrijskih bolesnika su češće prijavljivane: epistaksa (vrlo često), abnormalno vaginalno krvarenje (vrlo često), preosjetljivost i anafilaksija (često), pruritus (često), hipotenzija (često), hematohezija (često), povišena aspartat aminotransferaza (često), alopecija (često) i krvarenje nakon kirurškog zahvata (često), ali u istoj kategoriji učestalosti kao i u pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC); jedina iznimka je bilo abnormalno vaginalno krvarenje koje je prijavljeno kao često u skupini koja je primala SOC. U svim osim jednog slučaja prijavljena su povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza u pedijatrijskih bolesnika koji su istodobno primali kemoterapiju za podležuću zloćudnu bolest.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje apiksabanom može povećati rizik od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, mora se prekinuti liječenje i istražiti uzrok krvarenja. Treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije, npr. kirurške hemostaze, transfuzije smrznute svježe plazme ili primjene lijeka za reverziju učinka inhibitora faktora Xa (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima apiksaban primjenjivan peroralno zdravim odraslim ispitanicima u dozama do 50 mg na dan tijekom 3 do 7 dana (25 mg dvaput na dan tijekom 7 dana ili 50 mg jedanput na dan tijekom 3 dana) nije izazvao klinički značajne nuspojave.

U zdravih odraslih ispitanika primjena aktivnog ugljena 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze apiksabana od 20 mg smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za 50 % odnosno 27 % i nije utjecala na C_{max} . Srednja vrijednost poluvijeka apiksabana smanjila se s 13,4 sati kad je lijek primijenjen samostalno na 5,3 sati kod primjene aktivnog ugljena 2 sata nakon apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog ugljena 6 sati nakon apiksabana. Stoga, primjena aktivnog ugljena može biti korisna u slučaju predoziranja apiksabanom ili nehotičnog uzimanja lijeka.

Hemodijaliza je smanjila AUC apiksabana za 14 % u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) kod peroralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predoziranja apiksabanom.

Lijek za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) dostupan je za odrasle osobe za situacije u kojima je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolirano ili može ugroziti život (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkog učinka apiksabana, kako je pokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo je na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja u osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa u bolesnika koji primaju apiksaban. Može se razmotriti višekratno doziranje i titriranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

Primjena posebnog lijeka za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak apiksabana nije ustanovljena u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa.

Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većeg krvarenja potrebno je razmotriti konzultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, direktni inhibitori faktora Xa, ATK oznaka: B01AF02

Mehanizam djelovanja

Apiksaban je snažan, reverzibilan, izravan i visokoselektivan inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa za peroralnu primjenu. Za antitrombotsku aktivnost ne iziskuje antitrombin III. Apiksaban inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugruške te aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema izravan učinak na agregaciju trombocita, ali neizravno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom aktivnosti faktora Xa apiksaban sprječava stvaranje trombina i nastanak tromba. Neklinička ispitivanja apiksabana na životinjskim modelima pokazala su antitrombotsku djelotvornost u prevenciji arterijske i venske tromboze u dozama kod kojih je očuvana hemostaza.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci apiksabana održavaju njegov mehanizam djelovanja (inhibicija faktora Xa). Zahvaljujući inhibiciji faktora Xa apiksaban produljuje parametre testova zgrušavanja poput protrombinskog vremena (PV), INR-a i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV). U odraslih osoba promjene uočene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih učinaka apiksabana. U testu stvaranja trombina, apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Apiksaban također pokazuje anti-faktor Xa aktivnost (AXA), što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-faktor Xa aktivnosti, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Podaci iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba dostupni su samo za Rotachrom® Heparin kromogeni test. Anti-faktor Xa aktivnost blisko je i izravno linearno povezana s koncentracijama apiksabana u plazmi pa maksimalne vrijednosti doseže u vrijeme vršnih koncentracija apiksabana u plazmi. Povezanost između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor

Xa aktivnosti je približno linearna u širokom rasponu doza apiksabana. Rezultati pedijatrijskih ispitivanja apiksabana ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti konzistentna s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba. To podupire dokumentirani mehanizam djelovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa-a.

Tablica 4 u nastavku pokazuje predviđenu izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za svaku indikaciju u odraslih osoba. U bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,7 puta. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za liječenje DVT-a i PE-a ili za prevenciju rekurentnih DVT-a i PE-a, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 2,2 puta.

Tablica 4: Predviđena izloženost apiksabanu u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost

	Apiksaban C _{max} (ng/ml)	Apiksaban C _{min} (ng/ml)	Najviša anti- faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/ml)	Najniža anti- faktor Xa aktivnost apiksabana (IU/ml)
Medijan [5., 95. percentil]				
<i>Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAF</i>				
2,5 mg dva puta na dan *	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dva puta na dan	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET)</i>				
2,5 mg dva puta na dan	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dva puta na dan	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dva puta na dan	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populacija s prilagođenom dozom na temelju 2 od 3 kriterija smanjenja doze u ARISTOTLE ispitivanju.

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju apiksabana korišten je test za apiksaban STA[®] Liquid Anti-Xa. Rezultati navedenih ispitivanja apiksabana ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti (AXA) konzistentna s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba. To podupire dokumentirani mehanizam djelovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa-a

U svim razinama tjelesne težine od 9 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185155, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 30,3 (22) ng/ml i 80,8 (16,8) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan.

U svim razinama tjelesne težine od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185362, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 67,1 (30,2) ng/ml i 213 (41,7) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od

71,3 (61,3) ng/ml i 230 (39,5) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan.

U svim razinama tjelesne težine od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185325, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 47,1 (57,2) ng/ml i 146 (40,2) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 50 (54,5) ng/ml i 144 (36,9) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan.

Predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za pedijatrijska ispitivanja ukazuju da su fluktuacija u stanju dinamičke ravnoteže između najviše i najniže koncentracije apiksabana i razina anti-faktor Xa aktivnosti bile približno trostruke (min., maks.: 2,65 – 3,22) u ukupnoj populaciji.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAFA)

U kliničkom je programu randomizirano ukupno 23 799 odraslih bolesnika (ARISTOTLE: apiksaban u usporedbi s varfarinom, AVERROES: apiksaban u usporedbi s ASK), uključujući 11 927 bolesnika randomiziranih da primaju apiksaban. Program je osmišljen da bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji imaju još jedan dodatni čimbenik rizika, kao što je:

- pretrpljen moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA)
- dob ≥ 75 godina
- hipertenzija
- šećerna bolest
- simptomatsko zatajivanje srca (NYHA kategorija $\geq$ II)

Ispitivanje ARISTOTLE

U ispitivanju ARISTOTLE je ukupno 18 201 odrasli bolesnik randomiziran na dvostruko slijepo liječenje apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih bolesnika [4,7 %], vidjeti dio 4.2) ili varfarinom (ciljni raspon INR-a 2,0-3,0). Bolesnici su bili izloženi ispitivanoj djelatnoj tvari prosječno 20 mjeseci. Srednja vrijednost dobi bila je 69,1 godinu, srednja vrijednost rezultata na ljestvici CHADS₂ 2,1, a 18,9 % bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

U ispitivanju je apiksaban bio statistički značajno uspješniji od varfarina u mjeri primarnog ishoda - sprječavanju moždanog udara (hemoragijskog ili ishemijskog) i sistemske embolije (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju ARISTOTLE

	Apiksaban N=9120 n (% na godinu)	Varfarin N=9081 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI*)	p- vrijednost
Moždani udar ili sistemska embolija	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecificiran	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragijski	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Sistemska embolija	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

*IP = interval pouzdanosti

U bolesnika randomiziranih da primaju varfarin, medijan postotka vremena provedenog u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) (INR 2-3) bio je 66 %.

Apiksaban je u usporedbi s varfarinom smanjio broj slučajeva moždanog udara i sistemske embolije pri različitim razinama centralnog TTR-a; u najvišem kvartilu TTR-a u odnosu na centar omjer hazarda za apiksaban u odnosu na varfarin iznosio je 0,73 (95 % CI, 0,38; 1,40).

Ključne mjere sekundarnog ishoda – veliko krvarenje i smrt zbog bilo kojega razloga, ispitane su prethodno utvrđenom strategijom hijerarhijskog testiranja da bi se u cijelosti mogla kontrolirati pojavnost pogreške tipa 1 u ispitivanju. Statistički značajna superiornost utvrđena je i u obje ključne mjere sekundarnog ishoda, značajnom krvarenju i smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti Tablicu 6). Uz poboljšano praćenje INR-a smanjuju se opažene prednosti apiksabana u odnosu na varfarin što se tiče smrti zbog bilo kojeg razloga.

Tablica 6: Mjere sekundarnog ishoda u bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9088 n (% na godinu)	Varfarin N = 9052 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI)	p- vrijednost
Ishodi krvarenja				
Veliko*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Smrtonosno	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakranijalno	52 (0,33)	122 (0,80)		
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Sva krvarenja	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Ostale mjere ishoda				
Ukupna smrtnost	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarkt miokarda	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Veliko krvarenje definirano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

† Klinički značajno, ali ne veliko

U ispitivanju ARISTOTLE ukupna stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 1,8 % za apiksaban i 2,6 % za varfarin.

Rezultati djelotvornosti za unaprijed određene podskupine, uključujući podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS₂, dob, tjelesnu težinu, spol, status bubrežne funkcije, pretrpljen moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s primarnim rezultatima djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji obuhvaćenoj ispitivanjem.

Incidencija velikog gastrointestinalnog krvarenja prema ISTH (uključujući krvarenje u gornjem odnosno donjem dijelu GI trakta i rektalno krvarenje) iznosila je 0,76 % na godinu za apiksaban i 0,86 % na godinu za varfarin.

Rezultati velikog krvarenja za unaprijed određene podskupine s obzirom na rezultat na ljestvici CHADS₂, dob, tjelesnu težinu, spol, status bubrežne funkcije, pretrpljen moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku i šećernu bolest, bili su u skladu s rezultatima za cjelokupnu populaciju obuhvaćenu ispitivanjem.

Ispitivanje AVERROES

U ispitivanju AVERROES randomizirano je ukupno 5598 odraslih bolesnika koje su ispitivači ocijenili prikladnima za terapiju antagonistom vitamina K, u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih bolesnika [6,4 %], vidjeti dio 4.2) ili ASK-om. ASK se davala jedanput na dan u dozi od 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 (2,1 %) ili 324 mg (6,6 %), prema odluci ispitivača. Bolesnici su bili izloženi ispitivanoj djelatnoj tvari u

prosjeku 14 mjeseci. Srednja vrijednost dobi bila je 69,9 godinu, srednja vrijednost rezultata na ljestvici CHADS₂ 2,0, a 13,6 % bolesnika prethodno je pretrpjelo moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA).

Uobičajeni razlozi zbog kojih terapija antagonistom vitamina K u ispitivanju AVERROES nije bila primjerena obuhvaćali su nemogućnost/malu vjerojatnost određivanja vrijednosti INR-a u zadanim intervalima (42,6 %), bolesnikovo odbijanje liječenja antagonistom vitamina K (37,4 %), rezultat na ljestvici CHADS₂ = 1 zbog čega liječnik nije preporučio liječenje antagonistom vitamina K (21,3 %), bolesnik nije pouzdan da će se pridržavati uputa za liječenje lijekom antagonistom vitamina K (15,0 %) i poteškoće/očekivane poteškoće u kontaktiranju bolesnika u slučaju potrebe za hitnom promjenom doze (11,7 %).

Ispitivanje AVERROES prekinuto je rano na preporuku neovisnoga Odbora za praćenje podataka zbog jasnih dokaza o smanjenju broja slučajeva moždanog udara i sistemske embolije uz prihvatljiv profil sigurnosti.

U ispitivanju AVERROES ukupna stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 1,5 % za apiksaban i 1,3 % za ASK.

U ispitivanju je apiksaban bio statistički značajno uspješniji u mjeri primarnog ishoda - sprječavanju moždanog udara (hemoragijskog, ishemijskog ili nespecificiranog) ili sistemske embolije (vidjeti Tablicu 7) u usporedbi s ASK-om.

Tablica 7: Ključni rezultati djelotvornosti u bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju AVERROES

	Apiksaban N = 2807 n (% na godinu)	ASK N = 2791 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI)	p- vrijednost
Moždani udar ili sistemska embolija*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Moždani udar				
Ishemijski ili nespecificiran	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragijski	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Sistemska embolija	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Moždani udar, sistemska embolija, infarkt miokarda ili vaskularna smrt*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarkt miokarda	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskularna smrt	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Ukupna smrtnost†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Procijenjeno strategijom sekvencijskoga ispitivanja osmišljenoga s ciljem kontroliranja ukupne pojavnosti pogreške tipa I u ispitivanju.

† Mjera sekundarnog ishoda.

Nije bilo statistički značajne razlike između apiksabana i ASK-a u incidenciji velikog krvarenja (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8: Krvarenja u bolesnika s fibrilacijom atrijske u ispitivanju AVERROES

	Apiksaban N = 2798 n (% na godinu)	ASK N = 2780 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI)	p- vrijednost
Veliko*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Smrtonosno, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakranijalno, n	11 (0,34)	11 (0,35)		

	Apiksaban N = 2798 n (% na godinu)	ASK N = 2780 n (% na godinu)	Omjer hazarda (95 % CI)	p- vrijednost
Veliko + klinički značajna ali nisu velika†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Sva krvarenja	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Značajno krvarenje definirano prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH).

† Klinički značajno, ne veliko

Bolesnici s NVAF-om koji boluju od akutnog koronarnog sindroma i/ili su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji

Otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje AUGUSTUS, provedeno prema faktorijalnom nacrtu 2 x 2, obuhvatilo je 4614 odraslih bolesnika s NVAF-om koji su imali akutni koronarni sindrom (43 %) i/ili bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (56 %). Svi bolesnici primili su osnovnu terapiju inhibitorom receptora P2Y₁₂ (klopidogrel: 90,3 %) propisanu prema lokalnom standardnom liječenju.

Bolesnici su bili randomizirani do 14 dana nakon akutnog koronarnog sindroma i/ili perkutane koronarne intervencije kako bi primali apiksaban u dozi od 5 mg dva puta na dan (2,5 mg dva puta na dan ako su ispunjena dva ili više kriterija za smanjenje doze; 4,2 % je primilo manju dozu) ili antagonist vitamina K odnosno ASK (81 mg jedanput na dan) ili placebo. Srednja vrijednost dobi bila je 69,9 godina, 94 % randomiziranih bolesnika imalo je CHA₂DS₂-VASc rezultat > 2, a 47 % imalo je HAS-BLED rezultat > 3. Kod bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala antagonist vitamina K udio vremena unutar terapijske širine (INR 2-3) iznosio je 56 %, pri čemu je 32 % vremena bilo ispod, a 12 % iznad terapijske širine.

Primarni cilj ispitivanja AUGUSTUS bila je procjena sigurnosti primjene s mjerom primarnog ishoda velikog krvarenja prema ISTH-u ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. Prilikom usporedbe apiksabana i antagonist vitamina K, mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje prema ISTH-u ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko, pojavila se u 6. mjesecu u 241 (10,5 %) bolesnika u skupini liječenoj apiksabanom i u 332 (14,7 %) bolesnika liječenih antagonistom vitamina K (HR = 0,69, 95 % CI: 0,58; 0,82; dvostrani p < 0,0001 za neinferiornost i p < 0,0001 za superiornost). Kod antagonist vitamina K dodatne su analize koje su koristile podskupine prema vremenu unutar terapijske širine pokazale da je najveća stopa krvarenja bila povezana s najnižim kvartilom vremena unutar terapijske širine. Stopa krvarenja bila je slična između apiksabana i najvišeg kvartila vremena unutar terapijske širine.

Prilikom usporedbe ASK-a i placeba, mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje prema ISTH-u ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko, pojavila se u 6. mjesecu u 367 (16,1 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 204 (9,0 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo (HR = 1,88; 95 % CI: 1,58; 2,23; dvostrani p < 0,0001).

Konkretno se kod bolesnika liječenih apiksabanom veliko ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko pojavilo u 157 (13,7 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i 84 (7,4 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Kod bolesnika koji su primali antagonist vitamina K se veliko ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko pojavilo u 208 (18,5 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 122 (10,8 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Drugi učinci liječenja bili su procijenjeni kao sekundarni cilj ispitivanja s mjerama kompozitnog ishoda.

Prilikom usporedbe apiksabana i antagonist vitamina K mjera kompozitnog ishoda smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se u 541 (23,5 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 632 (27,4 %) bolesnika u skupini koja je primala antagonist vitamina K. Mjera kompozitnog ishoda smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna

revaskularizacija) pojavila se u 170 (7,4 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 182 (7,9 %) bolesnika u skupini koja je primala antagonist vitamina K.

Prilikom usporedbe ASK-a i placeba mjera kompozitnog ishoda smrti ili ponovne hospitalizacije pojavila se u 604 (26,2 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 569 (24,7 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Mjera kompozitnog ishoda smrti ili ishemijskog događaja (moždani udar, infarkt miokarda, tromboza stenta ili hitna revaskularizacija) pojavila se u 163 (7,1 %) bolesnika u skupini koja je primala ASK i u 189 (8,2 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Otvoreno, multicentrično ispitivanje EMANATE uključivalo je 1500 odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni peroralnim antikoagulansima ili su njima prethodno bili liječeni kraće od 48 sati, te za koje je planirana kardioverzija zbog NVAF-a. Bolesnici su bili randomizirani 1:1 u skupinu liječenu apiksabanom ili u skupinu liječenu heparinom i/ili antagonistom vitamina K radi sprječavanja kardiovaskularnih događaja. Električna i/ili farmakološka kardioverzija bila je provedena nakon najmanje 5 doza apiksabana od 5 mg dvaput na dan (ili 2,5 mg dvaput na dan u odabranih bolesnika (vidjeti dio 4.2)) ili, ako se s kardioverzijom nije moglo toliko čekati, najmanje 2 sata nakon udarne doze od 10 mg (ili udarne doze od 5 mg u odabranih bolesnika (vidjeti dio 4.2)). U skupini liječenoj apiksabanom udarnu dozu primila su 342 bolesnika (331 bolesnik je primio dozu od 10 mg, a 11 bolesnika dozu od 5 mg).

Nije bio zabilježen niti jedan moždani udar (0 %) u skupini liječenoj apiksabanom (n = 753), dok je zabilježeno 6 (0,80 %) moždanih udara u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K (n = 747; relativni rizik 0,00; 95 % CI 0,00; 0,64). Smrt zbog bilo kojega razloga nastupila je u 2 bolesnika (0,27 %) u skupini liječenoj apiksabanom i u 1 bolesnika (0,13 %) u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K. Nije prijavljen niti jedan događaj sistemske embolije.

Događaji velikih krvarenja i klinički značajnih, ali ne velikih krvarenja pojavili su se u 3 (0,41 %), odnosno 11 (1,50 %) bolesnika u skupini liječenoj apiksabanom, u usporedbi sa 6 (0,83 %) i 13 (1,80 %) bolesnika u skupini liječenoj heparinom i/ili antagonistom vitamina K.

Ovo eksplorativno ispitivanje pokazalo je pri kardioverziji usporedivu djelotvornost i sigurnost između skupine liječene apiksabanom i skupine liječene heparinom i/ili antagonistom vitamina K.

Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTEt)

Klinički program za odrasle osobe (AMPLIFY: apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban u odnosu na placebo) osmišljen je kako bi pokazao djelotvornost i sigurnost apiksabana u liječenju DVT-a i/ili PE-a (AMPLIFY) i produljenoj terapiji u prevenciji rekurentnih DVT-a i/ili PE-a nakon liječenja antikoagulansom za DVT i/ili PE (AMPLIFY-EXT) u trajanju od 6 do 12 mjeseci. Oba ispitivanja bila su randomizirana, dvostruko slijepa, multinacionalna, s paralelnim skupinama, u bolesnika sa simptomatskom proksimalnom dubokom venskom trombozom ili simptomatskom plućnom embolijom. Sve ključne mjere ishoda sigurnosti i djelotvornosti utvrdio je neovisni slijepi odbor.

Ispitivanje AMPLIFY

U ispitivanju AMPLIFY randomizirano je ukupno 5395 odraslih bolesnika u skupine koje su liječene apiksabanom u dozi od 10 mg dvaput na dan peroralno tijekom 7 dana, nakon čega je slijedio apiksaban 5 mg dvaput na dan peroralno tijekom 6 mjeseci, ili enoksaparin 1 mg/kg dvaput na dan potkožno barem 5 dana (do INR $\geq$ 2) i varfarin (ciljni raspon INR 2,0-3,0) peroralno tijekom 6 mjeseci.

Srednja vrijednost dobi bila je 56,9 godina i 89,8 % randomiziranih bolesnika imalo je neizazvane VTE-ove.

U bolesnika randomiziranih na varfarin srednja vrijednost postotka vremena provedenog u terapijskom rasponu (INR 2,0-3,0) bila je 60,9 %. Apiksaban je smanjio broj slučajeva rekurentnog simptomatskog venskog tromboembolijskog događaja ili smrtnog ishoda povezanog s venskim tromboembolijskim

događajem pri različitim razinama centralnog TTR-a; u najvišem kvartilu TTR-a u odnosu na centar, relativni rizik za apiksaban u odnosu na enoksaparin/varfarin iznosio je 0,79 (95 % CI 0,39; 1,61).

U ispitivanju, apiksaban nije bio inferioran enoksaparinu/varfarinu u kombiniranoj mjeri primarnog ishoda utvrđenog rekurentnog simptomatskog venskog tromboembolijskog događaja (nefatalni DVT ili nefatalni PE), ili smrtnom ishodu povezanom s VTE-om (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY

	Apiksaban N=2609 n (%)	Enoksaparin/varfarin in N=2635 n (%)	Relativan rizik (95 % CI)
VTE ili smrtni ishod povezan s VTE-om	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)	
Smrtni ishod povezan s VTE-om	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE ili ukupna smrtnost	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE ili smrtni ishod povezan s CV-om	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, smrtni ishod povezan s VTE-om, ili značajno krvarenje	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Neinferiorno u usporedbi s enoksaparinom/varfarinom (p-vrijednost < 0,0001)

Djelotvornost apiksabana u početnom liječenju VTE-a bila je slična između bolesnika koji su liječeni od PE-a [Relativni rizik 0,9; 95 % CI (0,5; 1,6)] ili DVT-a [Relativni rizik 0,8; 95 % CI (0,5; 1,3)]. Djelotvornost u podskupinama, uključujući dob, spol, indeks tjelesne mase (BMI), bubrežnu funkciju, obim indeksa plućne embolije, položaj tromba u DVT-u i prethodnu primjenu parenteralnog heparina bila je općenito slična.

Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je veliko krvarenje. U ispitivanju je apiksaban bio statistički uspješniji od enoksaparina/varfarina u mjeri primarnog ishoda sigurnosti [Relativni rizik 0,31, 95 % CI (0,17; 0,55), P-vrijednost < 0,0001] (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY

	Apiksaban N=2676 n (%)	Enoksaparin/ varfarin N=2689 n (%)	Relativan rizik (95 % CI)
Veliko	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Manja	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Sva krvarenja	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Utvrđenih značajnih krvarenja i klinički značajnih, ali ne velikih krvarenja na bilo kojem anatomskom mjestu bilo je općenito manje u skupini liječenoj apiksabanom u odnosu na skupinu liječenu enoksaparinom/varfarinom. Utvrđeno značajno krvarenje prema Međunarodnom društvu za trombozu i hemostazu (ISTH) pojavilo se u 6 (0,2 %) bolesnika liječenih apiksabanom i 17 (0,6 %) bolesnika liječenih enoksaparinom/varfarinom.

Ispitivanje AMPLIFY-EXT

U ispitivanju AMPLIFY-EXT randomizirano je ukupno 2482 odraslih bolesnika u skupine koje su

liječene apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan peroralno, apiksabanom 5 mg dvaput na dan, ili placeboom tijekom 12 mjeseci nakon dovršetka 6-mjesečnog do 12-mjesečnog početnog liječenja antikoagulansom. Od navedenih, 836 bolesnika (33,7 %) sudjelovalo je u ispitivanju AMPLIFY prije uključanja u ispitivanje AMPLIFY-EXT.

Srednja vrijednost dobi bila je 56,7 godina i 91,7 % randomiziranih bolesnika imalo je neizazvane venske tromboembolijske događaje.

U ispitivanju su obje doze apiksabana bile statistički uspješnije od placeba u mjeri primarnog ishoda simptomatskog, rekurentnog VTE-a (nefatalni DVT ili nefatalni PE) ili ukupne smrtnosti (vidjeti Tablicu 11).

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban 2,5 mg (N=840)	Apiksaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Relativan rizik (95 % CI)	
				Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
	n (%)				
Rekurentni VTE ili ukupna smrtnost	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)		
Ukupna smrtnost	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentni VTE ili smrtni ishod povezan s VTE-om	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Rekurentni VTE ili smrtni ishod povezan s CV-om	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Nefatalni DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Nefatalni PE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Smrtni ishod povezan s VTE-om	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] p-vrijednost < 0,0001

* U bolesnika s više od jednog događaja koji doprinosi mjeri kompozitnog ishoda, prijavljen je samo prvi događaj (npr., ako je ispitanik imao DVT i zatim PE, prijavljen je samo DVT)

[†] Pojedini ispitanici mogu imati više od jednog događaja i biti prikazani u objema klasifikacijama

Djelotvornost apiksabana u prevenciji rekurentnog venskog tromboembolijskog događaja održana je u podskupinama, uključujući dob, spol, BMI i bubrežnu funkciju.

Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je veliko krvarenje tijekom razdoblja liječenja. U ispitivanju, incidencija u velikom krvarenju obje doze apiksabana nije se statistički razlikovala od placeba. Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji velikog krvarenja + klinički značajnih ali ne velikih krvarenja (CRNM), manjih, i svih krvarenja između skupine koja je liječena apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan i skupine koja je liječena placeboom (vidjeti Tablicu 12).

Tablica 12: Rezultati krvarenja u ispitivanju AMPLIFY-EXT

	Apiksaban n	Apiksaban 5,0 mg (N=811)	Placebo (N=826)	Relativan rizik (95 % CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apiksaban 2,5 mg u odnosu na placebo	Apiksaban 5,0 mg u odnosu na placebo
		n (%)			
Veliko	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Veliko + klinički značajno ali koje nije veliko krvarenje	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Manja	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Sva krvarenja	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Utvrđeno veliko gastrointestinalno krvarenje prema ISTH-u javilo se u 1 (0,1 %) bolesnika liječenog apiksabanom pri dozi od 5 mg dvaput na dan, nijednom bolesniku pri dozi od 2,5 mg dvaput na dan i u 1 (0,1 %) bolesniku liječenom placebom.

Pedijatrijska populacija

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina

Ispitivanje CV185325 je bilo randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje apiksabana za liječenje VTE-a u pedijatrijskih bolesnika. To deskriptivno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene obuhvatilo je 217 pedijatrijskih bolesnika kojima je bilo potrebno antikoagulacijsko liječenje za VTE i prevencija rekurentnog VTE-a; 137 bolesnika u dobnoj skupini 1 (od 12 do < 18 godina), 44 bolesnika u dobnoj skupini 2 (od 2 do < 12 godina), 32 bolesnika u dobnoj skupini 3 (od 28 dana do < 2 godine) i 4 bolesnika u dobnoj skupini 4 (od rođenja do < 28 dana). Indeks VTE-a je bio potvrđen pretragama oslikavanja te zasebno utvrđen. Prije randomizacije su bolesnici primili standardno antikoagulacijsko liječenje u trajanju do 14 dana (srednja vrijednost (SD) trajanja standardnog antikoagulacijskog liječenja prije početka primjene ispitivanog lijeka bila je 4,8 (2,5) dana, a početak primjene u 92,3 % bolesnika nastupio je za ≤ 7 dana). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primali formulaciju apiksabana primjerenu dobnoj skupini (doze prilagođene tjelesnoj težini koje odgovaraju udarnoj dozi od 10 mg primijenjenoj dvaput na dan tijekom 7 dana, nakon koje slijedi doza od 5 mg primijenjena dvaput na dan u odraslih osoba) ili standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC). Za bolesnike u dobi od 2 do < 18 godina SOC se sastojao od heparina niske molekularne težine (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH), nefrakcioniranih heparina (engl. *unfractionated heparins*, UFH) ili antagonista vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA). Za bolesnike u dobi od 28 dana do < 2 godine SOC će biti ograničen na heparine (UFH ili LMWH). Glavna faza liječenja trajala je od 42 do 84 dana za bolesnike u dobi < 2 godine, a 84 dana u bolesnika u dobi > 2 godine. Bolesnici u dobi od 28 dana do < 18 godina, koji su bili randomizirani na primanje apiksabana, imali su mogućnost nastaviti s liječenjem apiksabanom dodatnih 6 do 12 tjedana u fazi nastavka ispitivanja.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je kompozitna i obuhvaćala je sve slikovno potvrđene i utvrđene slučajeve rekurentnog VTE-a sa i bez simptoma te smrti povezane s VTE-om. U nijednoj od ispitivanih skupina nije bilo smrtnih slučajeva bolesnika povezanih s VTE-om. Ukupno su 4 (2,8 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i 2 (2,8 %) bolesnika u skupini koja je primala SOC imala najmanje 1 utvrđeni događaj rekurentnog VTE-a sa ili bez simptoma.

Medijan opsega izloženosti u 143 liječena bolesnika u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 84,0 dana. Izloženost je trajala dulje od 84 dana u 67 (46,9 %) bolesnika. Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je kompozitna i obuhvaćala je veliko krvarenje i klinički značajno krvarenje koje nije veliko, a primijećena je u 2 (1,4 %) bolesnika liječena apiksabanom naspram 1 (1,4 %) bolesnika liječenog SOC-om, uz relativni rizik od 0,99 (95 %-tni CI 0,1;10,8). U svim slučajevima, to se odnosilo na klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Manje krvarenje je bilo prijavljeno u 51 (35,7 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 21 (29,6 %) bolesnika u skupini koja je primala SOC, uz relativni rizik od 1,19 (95 %-tni CI 0,8; 1,8).

Veliko krvarenje definirano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili više od sljedećih kriterija: (i) smrtonosno krvarenje; (ii) klinički vidljivo krvarenje povezano sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od najmanje 20 g/l (2 g/dl) u razdoblju od 24 sata; (iii) krvarenje koje je retroperitonealno, plućno, intrakranijalno ili na neki drugi način uključuje središnji živčani sustav; i (iv) krvarenje koje zahtijeva kiruršku intervenciju u operacijskoj sali (uključujući intervencijsku radiologiju).

Klinički značajno krvarenje koje nije veliko definirano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili oba od sljedećih kriterija: (i) vidljivo krvarenje za koje se daje krvni pripravak, a koje nije izravno povezano s osnovnim medicinskim stanjem pacijenta i (ii) krvarenje koje zahtijeva medicinsku ili kiruršku intervenciju za ponovno uspostavljanje hemostaze, osim u operacijskoj sali.

Manje krvarenje definirano je kao svaka vidljiva ili makroskopska pojava krvarenja koja ne ispunjava gore navedene kriterije za veliko krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Menstrualno krvarenje klasificirano je kao događaj manjeg krvarenja, a ne kao klinički značajno krvarenje koje nije veliko.

Nije prijavljen nijedan događaj rekurentnog VTE-a sa ili bez simptoma ili smrtnosti povezane s VTE-om u 53 bolesnika koji su ušli u fazu nastavka ispitivanja i koji su bili liječeni apiksabanom. U nijednog od bolesnika uključenih u fazu nastavka ispitivanja nije se pojavio utvrđeni događaj velikog krvarenja ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. U osam (8/53; 15,1 %) bolesnika u fazi nastavka ispitivanja pojavili su se događaji manjeg krvarenja.

Bila su 3 smrtna slučaja u skupini koja je primala apiksaban i 1 smrtni slučaj u skupini koja je primala SOC te je ispitivač procijenio da nijedan od navedenih smrtnih slučajeva nije bio povezan s liječenjem. Prema odluci neovisnog povjerenstva za stručnu procjenu događaja nijedan od smrtnih slučajeva nije bio uzrokovan VTE-om niti događajem krvarenja.

Baza podataka o sigurnosti primjene apiksabana u pedijatrijskih bolesnika temelji se na ispitivanju CV185325 za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a, uz dodatak podataka iz ispitivanja PREVAPIX-ALL i ispitivanja SAXOPHONE za primarnu profilaksu VTE-a te podataka o primjeni jednokratne doze iz ispitivanja CV185118. Obuhvatila je 970 pedijatrijskih bolesnika, od kojih je 568 primilo apiksaban.

Nema odobrene indikacije u pedijatrijskih bolesnika za primarnu profilaksu VTE-a.

Prevencija VTE-a u pedijatrijskih bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom (ALL, LL)

U ispitivanju PREVAPIX-ALL je ukupno 512 bolesnika u dobi od ≥ 1 do < 18 godina s novodijagnosticiranim ALL-om ili LL-om, koji su bili podvrgnuti indukcijskoj kemoterapiji, uključujući primanje asparaginaze putem trajnog centralnog venskog katetera, randomizirano u omjeru 1:1 kako bi primali standardnu terapiju (bez sistemske antikoagulacijske terapije) ili apiksaban u sklopu otvorene primjene tromboprofilakse. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine, namijenjenom izazivanju izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 13). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 2,5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Medijan trajanja izlaganja u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 25 dana.

Tablica 13: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
6 do < 10,5 kg	0,5 mg dvaput na dan
10,5 do < 18 kg	1 mg dvaput na dan
18 do < 25 kg	1,5 mg dvaput na dan
25 do < 35 kg	2 mg dvaput na dan
≥ 35 kg	2,5 mg dvaput na dan

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je kombinacija utvrđene nesmrtonosne duboke venske tromboze sa i bez simptoma, plućne embolije, tromboze venskih sinusa mozga i smrti povezane s venskom tromboembolijom. Incidencija mjere primarnog ishoda djelotvornosti iznosila je 31 (12,1 %) u skupini koja je primala apiksaban naspram 45 (17,6 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Smanjenje relativnog rizika nije bilo značajno.

Mjere ishoda sigurnosti utvrđene su prema kriterijima ISTH-a. Mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje, pojavila se u 0,8 % bolesnika u obje liječene skupine. Klinički značajno, ali ne veliko krvarenje pojavilo se u 11 bolesnika (4,3 %) u skupini koja je primala apiksaban i u 3 bolesnika (1,2 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Najčešći događaj klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja koji je doveo do razlike u liječenju bila je epistaksa blage do umjerene jačine. Događaji manjeg krvarenja pojavili su se u 37 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban (14,5 %) i u 20 bolesnika (7,8 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju.

Prevenција tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika s urođenom ili stečenom bolesti srca

SAXOPHONE je bilo otvoreno, multicentrično, usporedno ispitivanje u kojem su bolesnici u dobi od 28 dana do < 18 godina s urođenom ili stečenom bolesti srca, kojima je bila potrebna antikoagulacijska terapija, bili randomizirani u omjeru 2:1. Bolesnici su primali bilo apiksaban ili standardnu terapiju za tromboprofilaksu s antagonistom vitamina K ili heparinom niske molekularne težine. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine, namijenjenom izazivanju izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 14). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Srednja vrijednost trajanja izloženosti u skupini koja je primala apiksaban iznosila je 331 dan.

Tablica 14: Doziranje apiksabana u ispitivanju SAXOPHONE

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
6 do < 9 kg	1 mg dvaput na dan
9 do < 12 kg	1,5 mg dvaput na dan
12 do < 18 kg	2 mg dvaput na dan
18 do < 25 kg	3 mg dvaput na dan
25 do < 35 kg	4 mg dvaput na dan
≥ 35 kg	5 mg dvaput na dan

Mjera primarnog ishoda sigurnosti, kombinacija utvrđenog velikog krvarenja i klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja definirano prema kriterijima ISTH-a, pojavila se u 1 (0,8 %) od 126 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 3 (4,8 %) od 62 bolesnika u skupini koja je primala standardnu terapiju. Mjere sekundarnog ishoda sigurnosti, odnosno utvrđeno veliko, klinički značajno, ali ne veliko krvarenje i svi događaji krvarenja, bile su slične incidencije u obje liječene skupine. Mjera sekundarnog ishoda sigurnosti, odnosno prekid primjene lijeka zbog štetnog događaja, nepodnošljivost ili krvarenje prijavljena je u 7 (5,6 %) ispitanika u skupini koja je primala apiksaban i u

1 (1,6 %) ispitanika u skupini koja je primala standardnu terapiju. U nijednog od bolesnika iz obje liječene skupine nije se pojavio tromboembolijski događaj. U nijednoj od liječenih skupina nije bilo smrtnih slučajeva.

Ovo ispitivanje je bilo prospektivno osmišljeno za deskriptivnu djelotvornost i sigurnost primjene zbog očekivane niske incidencije tromboembolije i događaja krvarenja u navedenoj populaciji. Zbog opažene niske incidencije tromboembolije u ovom ispitivanju nije se mogla napraviti konačna procjena odnosa rizik-korist.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja liječenja venske tromboembolije lijekom Eliquis u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U odraslih osoba, apsolutna bioraspoloživost apiksabana za doze do 10 mg iznosi otprilike 50 %. Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije (C_{max}) postiže 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete. Uzimanje s hranom ne utječe na AUC ni C_{max} apiksabana pri dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzimati s hranom ili bez nje.

Kod peroralnih doza do 10 mg, apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku i porast izloženosti proporcionalan dozi. Pri dozama od ≥ 25 mg apsorpcija apiksabana ograničena je razgradnjom te je i bioraspoloživost manja. Parametri izloženosti apiksabanu iskazuju nisku do umjerenu varijabilnost koja se odražava u obliku intraindividualne varijabilnosti od ~20 % CV odnosno interindividualne varijabilnosti od ~30 % CV.

Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg suspendirane u 30 ml vode, izloženost je bila usporediva s izloženosti nakon peroralne primjene 2 cijele tablete od 5 mg. Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg s 30 g pirea od jabuka, vrijednosti C_{max} i AUC-a iznosile su 21 %, odnosno 16 % manje, u usporedbi s primjenom 2 cijele tablete od 5 mg. Smanjenje u izloženosti ne smatra se klinički značajnim.

Nakon primjene zdrobljene tablete apiksabana od 5 mg suspendirane u 60 ml 5 %-tne otopine glukoze u vodi, te primijenjene putem nazogastrične sonde, izloženost je bila slična izloženosti uočenoj u drugim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala zdrave ispitanike koji su primili jednokratnu peroralnu dozu tablete apiksabana od 5 mg.

S obzirom na predvidljivi farmakokinetički profil apiksabana koji je proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz provedenih studija primjenjivi su za manje doze apiksabana.

Pedijatrijska populacija

Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije (C_{max}) postiže približno 2 sata nakon primjene jednokratne doze.

Distribucija

U odraslih osoba se približno 87 % apiksabana veže se za proteine u plazmi. Volumen distribucije (V_{ss}) iznosi približno 21 litru.

Nisu dostupni podaci o vezivanju apiksabana na proteine u plazmi specifičnom za pedijatrijsku populaciju.

Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban se eliminira kroz nekoliko puteva. U odraslih osoba se približno 25 % primijenjene doze apiksabana pronađe u obliku metabolita, većinom u fecesu. Izlučivanje apiksabana putem bubrega činilo je otprilike 27 % ukupnog klirensa u odraslih osoba. U kliničkim je ispitivanjima primijećeno dodatno izlučivanje putem žuči, a u nekliničkim ispitivanjima izravno putem crijeva.

U odraslih osoba ukupni klirens apiksabana iznosi oko 3,3 l/h, a poluvijek mu je približno 12 sati.

U pedijatrijskih bolesnika ukupni prividni klirens apiksabana iznosi oko 3,0 l/h.

O-demetilacija i hidroksilacija na 3-oksopiperidinilskom dijelu glavna su mjesta biotransformacije. Apiksaban se metabolizira prvenstveno putem CYP3A4/5, uz manji doprinos CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Nepromijenjeni apiksaban najvažnija je komponenta povezana s djelatnom tvari u ljudskoj plazmi, u kojoj nema aktivnih cirkulirajućih metabolita. Apiksaban je supstrat transportnih proteina: P-gp-a i proteina koji uzrokuje rezistenciju karcinoma dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Starije osobe

U starijih su bolesnika (stariji od 65 godina) zabilježene više koncentracije u plazmi nego u mlađih bolesnika, pri čemu su srednje vrijednosti AUC-a bile otprilike 32 % više, dok nije bilo razlike u vrijednosti C_{max} .

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo utjecaja na vršne koncentracije apiksabana. Zabilježeno je povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije, što je utvrđeno mjerenjem klirensa kreatinina. U osoba s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51-80 ml/min) koncentracije apiksabana u plazmi (AUC) povećale su se za 16 %, u onih s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min) za 29 %, a u onih s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) za 44 % u usporedbi s osobama s normalnim klirensom kreatinina. Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo primjetan učinak na odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti.

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti, AUC apiksabana povećao se za 36 % kod primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana odmah nakon hemodijalize, u usporedbi s vrijednostima opaženih u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Hemodijaliza započeta dva sata nakon primjene jednokratne doze apiksabana od 5 mg smanjila je AUC apiksabana za 14 % u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti, što odgovara klirensu apiksabana kod dijalize od 18 ml/min. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti djelotvorna u slučaju predoziranja apiksabanom.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 2 godine teško oštećenje funkcije bubrega definira se kao procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 30 ml/min/1,73 m² tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA). U Tablici 15 u nastavku sažeto su navedene granične vrijednosti koje definiraju teško oštećenje funkcije bubrega prema spolu i postnatalnoj dobi u bolesnika mlađih od 2 godine u ispitivanju CV185325; svaka od njih odgovara vrijednosti eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA-e za bolesnike u dobi ≥ 2 godine.

Tablica 15: Granične vrijednosti eGFR-a za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325

Postnatalna dob (spol)	Referentni raspon GFR-a (ml/min/1,73 m ²)	Granična vrijednost eGFR-a za ispunjenje uvjeta*
1 tjedan (muška i ženska djeca)	41 ± 15	≥ 8
2–8 tjedana (muška i ženska djeca)	66 ± 25	≥ 12
> 8 tjedana do < 2 godine (muška i ženska djeca)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 godina (muška i ženska djeca)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 godina (muška djeca)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 godina (ženska djeca)	126 ± 22	≥ 30

*Granična vrijednost za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325, kod koje se procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) izračunavala prema ažuriranoj pojednostavljenoj (engl. *bedside*) Schwartzovoj formuli (Schwartz, GJ i sur., CJASN 2009.). Navedena granična vrijednost predviđena protokolom odgovarala je vrijednosti eGFR-a ispod koje se smatralo da budući bolesnik ima „nedostatnu funkciju bubrega“ koja isključuje njegovo sudjelovanje u ispitivanju CV185325. Svaka granična vrijednost je definirana kao vrijednost eGFR-a < 30 % od 1 standardne devijacije (SD) ispod referentnog raspona GFR-a za dob i spol. Granične vrijednosti za bolesnike u dobi < 2 godine odgovaraju vrijednosti eGFR-a < 30 ml/min/1,73 m², konvencionalnoj definiciji teškog oštećenja funkcije bubrega u bolesnika u dobi > 2 godine.

Pedijatrijski bolesnici s brzinama glomerularne filtracije ≤ 55 ml/min/1,73 m² nisu sudjelovali u ispitivanju CV185325, iako su uvjete za sudjelovanje u ispitivanju ispunjavali oni s blagim do umjerenim razinama oštećenja funkcije bubrega (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² BSA-e). Na temelju podataka prikupljenih od odraslih osoba i ograničenih podataka za sve pedijatrijske bolesnike liječene apiksabanom, nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje jetrene funkcije

U ispitivanju u kojem je uspoređivano 8 ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij A - 5 bodova (n = 6) i 6 bodova (n = 2) i 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij B - 7 bodova (n = 6) i 8 bodova (n = 2) s 16 zdravih kontrolnih ispitanika, farmakokinetika i farmakodinamika jedne doze apiksabana od 5 mg nisu se promijenile u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije. Promjene anti-FXa aktivnosti i INR-a bile su usporedive u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i zdravih ispitanika.

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Spol

Izloženost apiksabanu bila je otprilike 18 % veća u žena nego u muškaraca.

Nisu ispitane spolne razlike u farmakokinetičkim svojstvima u pedijatrijskih bolesnika.

Etničko podrijetlo i rasa

Rezultati svih ispitivanja faze I nisu pokazali primjetne razlike u farmakokinetici apiksabana između ispitanika bijele rase, ispitanika azijskoga podrijetla i ispitanika crne rase. Rezultati populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika koji su primali apiksaban uglavnom su se podudarali s rezultatima ispitivanja faze I.

Nisu ispitane razlike u farmakokinetičkim svojstvima povezane s etničkim podrijetlom i rasom u pedijatrijskih bolesnika.

Tjelesna težina

U usporedbi s izloženosti apiksabanu ispitanika tjelesne težine od 65 do 85 kg, u ispitanika tjelesne težine > 120 kg primijećeno je smanjenje izloženosti za približno 30 %, a u ispitanika tjelesne težine < 50 kg povećanje izloženosti za približno 30 %.

Primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika temelji se na fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U odraslih osoba ocijenjen je farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih mjera ishoda (anti-faktor Xa aktivnost [AXA], INR, PV, aPTV) nakon primjene širokog raspona doza (0,5 mg – 50 mg). Odnos između koncentracija apiksabana u plazmi i anti-FXa aktivnosti najbolje se opisuje linearnim modelom. PK/PD odnos zabilježen u bolesnika bio je konzistentan s onim opaženim u zdravih ispitanika.

Slično, rezultati procjene FK/FD apiksabana u pedijatrijskih bolesnika pokazuju linearni odnos između koncentracije apiksabana i AXA-e. To je konzistentno s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, toksičnosti za plodnost i embriofetalne razvojne toksičnosti te juvenilne toksičnosti.

Najvažniji učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza povezani su s farmakodinamičkom aktivnošću apiksabana na parametre zgrušavanja krvi. U ispitivanjima toksičnosti primijećeno je malo ili nikakvo povećanje sklonosti krvarenju. Ipak, budući da to može biti posljedica niže osjetljivosti životinjskih vrsta u nekliničkim ispitivanjima u usporedbi s ljudima, kod ekstrapolacije na ljude ovaj rezultat treba interpretirati uz oprez.

U mlijeku ženki štakora zabilježen je visok omjer razdiobe lijeka između mlijeka i majčine plazme (omjer za C_{max} je iznosio približno 8, dok je za AUC iznosio približno 30), vjerojatno zbog aktivnog prijenosa u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica:

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al-PVC/PVdC blisteri. Pakiranja s 14, 20, 28, 56, 60, 168 i 200 filmom obloženih tableta.
Al PVC/PVdC perforirani blisteri s jediničnim dozama s 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. svibnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. siječnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Eliquis 0,15 mg granule u kapsulama za otvaranje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 0,15 mg apiksabana

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula od 0,15 mg sadrži do 124 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule u kapsulama za otvaranje.

Granule su bijele do gotovo bijele. Dolaze u tvrdoj kapsuli s prozirnim tijelom i žutom, neprozirnom kapicom koja se mora otvoriti prije primjene.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 4 kg do < 5 kg

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina potrebno je uvesti liječenje apiksabanom nakon najmanje 5 dana početne parenteralne antikoagulacijske terapije (vidjeti dio 5.1).

Preporučena doza apiksabana temelji se na tjelesnoj težini bolesnika, kako je prikazano u Tablici 1. Kako liječenje napreduje dozu treba prilagođavati prema razini tjelesne težine. U bolesnika tjelesne težine ≥ 35 kg, filmom obložene tablete lijeka Eliquis od 2,5 mg i 5 mg mogu se primjenjivati dvaput na dan, a maksimalna dnevna doza ne smije se prekoračiti. Vidjeti upute o doziranju u sažetku opisa svojstava lijeka za Eliquis 2,5 mg i 5 mg filmom obložene tablete.

Za tjelesnu težinu koja nije navedena u tablici doziranja ne može se dati preporuka o doziranju.

Tablica 1: Preporuke o doziranju za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika, prema tjelesnoj težini u kg (nakon početne parenteralne antikoagulacijske terapije)

		Od 1. do 7. dana		Od 8. dana nadalje	
Farmaceutski oblici	Tjelesna težina (kg)	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza
Granule u kapsulama za otvaranje 0,15 mg	4 do < 5	0,6 mg dvaput na dan	1,2 mg	0,3 mg dvaput na dan	0,6 mg
Obložene granule u vrećici 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	5 do < 6	1 mg dvaput na dan	2 mg	0,5 mg dvaput na dan	1 mg
	6 do < 9	2 mg dvaput na dan	4 mg	1 mg dvaput na dan	2 mg
	9 do < 12	3 mg dvaput na dan	6 mg	1,5 mg dvaput na dan	3 mg
	12 do < 18	4 mg dvaput na dan	8 mg	2 mg dvaput na dan	4 mg
	18 do < 25	6 mg dvaput na dan	12 mg	3 mg dvaput na dan	6 mg
	25 do < 35	8 mg dvaput na dan	16 mg	4 mg dvaput na dan	8 mg
Filmom obložene tablete 2,5 mg i 5,0 mg	≥ 35	10 mg dvaput na dan	20 mg	5 mg dvaput na dan	10 mg

Na temelju smjernica za liječenje VTE-a u pedijatrijskoj populaciji, potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije za svakog bolesnika pojedinačno nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Potrebno je uzeti propuštenu jutarnju dozu odmah čim se primijeti da je propuštena ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri, bolesnik ne smije uzeti dvije doze sljedeće jutro. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti s unosom uobičajene doze dvaput na dan, kako je preporučeno.

Prelazak na druge lijekove

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulantima na lijek Eliquis (i obrnuto) može se izvršiti kada je predviđena sljedeća doza po rasporedu (vidjeti dio 4.5). Ti se lijekovi ne smiju primijeniti istodobno.

Prelazak s terapije antagonistom vitamina K na lijek Eliquis

Kad bolesnici prelaze s terapije antagonistom vitamina K (VKA) na lijek Eliquis, terapiju varfarinom ili drugim VKA-om treba prekinuti i započeti primjenu lijeka Eliquis kad međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalised ratio*, INR) bude < 2.

Prelazak s terapije lijekom Eliquis na terapiju VKA-om

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske bolesnike.

Kad bolesnici prelaze s lijeka Eliquis na terapiju VKA-om, potrebno je nastaviti s primjenom lijeka Eliquis još najmanje 2 dana nakon početka terapije VKA-om. Nakon 2 dana istodobne primjene lijeka Eliquis i terapije VKA-om treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka Eliquis. Istodobnu primjenu lijeka Eliquis i terapije VKA-om treba nastaviti dok INR ne bude ≥ 2.

Oštećenje funkcije bubrega

Odrasli bolesnici

U odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije primjenjuju se sljedeće preporuke:

- u prevenciji VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), u liječenju DVT-a, u liječenju PE-a i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAf) i serumskim kreatininom $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezanim s dobi > 80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 60 kg, potrebno je smanjenje doze (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Eliquis 2,5 mg filmom obložene tablete). U odsutnosti drugih kriterija za smanjenje doze (dob, tjelesna težina), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2):

- u prevenciji VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), u liječenju DVT-a, u liječenju PE-a i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) apiksaban treba primjenjivati uz oprez;
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAf), bolesnici trebaju primati manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan.

U bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min, ili u bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva te se stoga primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Na temelju podataka prikupljenih u odraslih bolesnika i ograničenih podataka u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.2), nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Lijek Eliquis je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij A ili B). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT) / aspartat aminotransferaze (AST) > 2 x gornja granica normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se lijek Eliquis treba primjenjivati s oprezom u navedenoj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije uvođenja lijeka Eliquis potrebno je obaviti pretrage jetrene funkcije.

Tjelesna težina

Pedijatrijska primjena apiksabana temelji se na fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Spol

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eliquis u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ustanovljene su samo za indikacije liječenja venske tromboembolije (VTE) i prevenciju rekurentnog VTE-a, ne i za druge indikacije. Nema dostupnih podataka za novorođenčad i druge indikacije (vidjeti također dio 5.1). Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Eliquis u novorođenčadi, a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ne preporučuje se za druge indikacije već samo za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eliquis u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene za indikaciju prevencije tromboembolije. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije opisani su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Jedna kapsula za otvaranje namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Kapsula za otvaranje se NE smije progutati. Kapsula se mora otvoriti i cijeli sadržaj isuti u tekućinu i primijeniti. Eliquis granule potrebno je pomiješati bilo s vodom ili mliječnom formulom, kako je opisano u uputama za upotrebu. Tekuća mješavina se treba primijeniti unutar 2 sata od pripreme. Osim toga, kod bolesnika koji imaju poteškoće s gutanjem, tekuća mješavina se može dati putem gastrostomske i nazogastrične sonde.

Detaljne upute za upotrebu ovog lijeka mogu se pronaći u uputama za upotrebu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje.
- Bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 5.2).
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje. To može obuhvaćati trenutni ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudnih novotvorina s velikim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kralježnice, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, potvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arterijskovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne poremećaje.
- Istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulantom npr. nefrakcioniranim heparinom (engl. *unfractionated heparin*, UFH), heparinima niske molekularne težine (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulantima (varfarin, rivaroksaban, dabigatraneteksilat, itd.), osim u posebnom slučaju promjene antikoagulacijske terapije (vidjeti dio 4.2), kad se UFH daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim odnosno kad se UFH daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atriya (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

Kao i kod primjene drugih antikoagulanasa, bolesnike koji uzimaju apiksaban treba pomno motriti kako bi se uočili znakovi krvarenja. Ovaj lijek se preporučuje primjenjivati uz oprez kod bolesti kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja. Primjena apiksabana mora se prekinuti ako nastupi teško krvarenje (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata (vidjeti dio 5.1).

Za odrasle osobe je dostupan poseban lijek za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak apiksabana. Međutim, njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrates*, PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa. Ipak, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja u pedijatrijskih i odraslih bolesnika koji su primili apiksaban.

Interakcija s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu

Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena apiksabana s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako se bolesnici istodobno liječe selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (ASK).

Nakon kirurškog zahvata ne preporučuje se istodobna primjena drugih inhibitora agregacije trombocita i apiksabana (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s fibrilacijom atriya i stanjima koja iziskuju monoterapiju ili dvojni terapiju antitrombocitnim lijekovima potrebno je provesti pažljivu procjenu potencijalnih koristi i potencijalnih rizika prije kombiniranja takve terapije s apiksabanom.

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja u 12 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih apiksabanom i ASK-om u dozi ≤ 165 mg na dan u ispitivanju CV185325.

Bolesnici s protetskim srčanim zaliscima

Nije ispitana primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, stoga se primjena apiksabana ne preporučuje.

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući apiksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska protutijela i anti-beta2-glikoprotein-I protutijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Kirurški zahvati i invazivni postupci

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 48 sati prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji umjeren ili visok rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti vjerojatnost klinički značajnog krvarenja ili kod kojih je rizik od krvarenja neprihvatljiv.

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 24 sata prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji malen rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se očekuje minimalno krvarenje, krvarenje na mjestu koje nije kritično ili koje se lako može kontrolirati.

Ako se kirurški zahvat ili invazivni postupak ne mogu odgoditi, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza, uzевši u obzir povećani rizik od krvarenja. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost interventnog zahvata.

Apiksaban se mora početi ponovno uzimati što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata, ako to dopušta klinička situacija i ako je uspostavljena adekvatna hemostaza (za kardioverziju vidjeti dio 4.2).

U bolesnika koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji za fibrilaciju atrija nije potrebno prekinuti liječenje apiksabanom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Privremeni prekid liječenja

Prekid liječenja antikoagulansima, uključujući apiksaban, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka u bolesnika povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuštanje doze, a ako se iz bilo kojeg razloga antikoagulacijska terapija apiksabanom mora privremeno prekinuti, liječenje treba ponovno uvesti što je prije moguće.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Nema dostupnih podataka o vremenu kada se pedijatrijskim bolesnicima smije postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji apiksabanom. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu apiksabana i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

Kad se u bolesnika liječenih antitromboticima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili izvodi spinalna/epiduralna punkcija, postoji rizik od nastajanja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može prouzročiti dugotrajnu ili trajnu paralizu. Postoperativna primjena trajnog epiduralnog katetera ili istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu mogu povećati rizik od navedenih događaja. Trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti barem 5 sati prije primjene prve doze apiksabana. Rizik također mogu povećati traumatske ili opetovane epiduralne ili spinalne punkcije. Bolesnike treba često kontrolirati zbog moguće pojave znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se primijeti neurološko oštećenje, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. Prije neuroaksijalne intervencije liječnik mora razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse ili u bolesnika koji će antikoagulacijsku terapiju primati za profilaksu tromboze.

Nema kliničkog iskustva s primjenom apiksabana u kombinaciji s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. Ako za time postoji potreba, a na temelju općih farmakokinetičkih svojstava apiksabana, između posljednje doze apiksabana i uklanjanja katetera treba proći 20-30 sati (tj. 2 poluvijeka) i prije uklanjanja katetera treba preskočiti barem jednu dozu. Sljedeća doza apiksabana smije se dati najranije 5 sati nakon uklanjanja katetera. Kao i kod svih novih antikoagulansa, iskustvo s neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga je potreban izniman oprez kod primjene apiksabana uz neuroaksijalnu blokadu.

Hemodinamski nestabilni bolesnici s plućnom embolijom (PE) ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Apiksaban se ne preporučuje kao zamjena za nefrakcionirani heparin u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija, jer sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

Bolesnici s aktivnim rakom

Bolesnici s aktivnim rakom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i slučajeva krvarenja. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena apiksabana za liječenje duboke venske tromboze (DVT) ili PE-a u bolesnika koji boluju od raka (vidjeti također dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Pedijatrijski bolesnici

Nije provedeno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega te stoga ne smiju primiti apiksaban (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Odrasli bolesnici

Ograničeni klinički podaci ukazuju na to da su koncentracije apiksabana u plazmi povišene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za prevenciju VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevenciju rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) apiksaban treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (engl. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAf), bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 - 29 ml/min) i bolesnici u kojih je kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezan s dobi ≥ 80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 60 kg, trebaju primiti manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min, ili u bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva te se stoga primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Tjelesna težina

U odraslih osoba niska tjelesna težina (< 60 kg) može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Apiksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij A ili B) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima ALT/AST $> 2 \times$ GGN ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5 \times$ GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se apiksaban treba primjenjivati s oprezom u navedenoj populaciji (vidjeti dio 5.2). Prije početka liječenja apiksabanom treba provesti testove jetrene funkcije.

Interakcija s inhibitorima izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i P-glikoproteina (P-gp)

Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir). Ti lijekovi mogu dvostruko povećati izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.5) ili čak i više ako postoje dodatni čimbenici koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje bubrežne funkcije).

Interakcija s induktorima CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) može smanjiti izlaganje apiksabanu za ~ 50 %. U kliničkom ispitivanju u bolesnika s fibrilacijom atrijske uočena je smanjena djelotvornost i povećan rizik od krvarenja kod istodobne primjene apiksabana i snažnih induktora CYP3A4 i P-gp-a u usporedbi s primjenom samo apiksabana.

U bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dio 4.5):

- u liječenju VTE-a apiksaban se ne smije primjenjivati jer se može ugroziti djelotvornost.

Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvat zbog prijeloma kuka

Nisu provedena klinička ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene apiksabana u bolesnika koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu zbog prijeloma kuka. Stoga se primjena apiksabana u takvih bolesnika ne preporučuje.

Laboratorijski parametri

Mehanizam djelovanja apiksabana očekivano utječe na rezultate testova zgrušavanja [npr. protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)]. Kod primjene uobičajene terapijske doze lijeka, uočene promjene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti (vidjeti dio 5.1).

Informacija o pomoćnim tvarima

Eliquis sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija nisu provedena u pedijatrijskih bolesnika. Podaci o interakcijama navedeni u nastavku dobiveni su u odraslih osoba te je upozorenja u dijelu 4.4 potrebno uzeti u obzir za pedijatrijsku populaciju.

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan), snažnim inhibitorom CYP3A4 i P-gp-a, udvostručila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana i dovela do porasta srednje vrijednosti C_{max} apiksabana za 1,6 puta.

Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori kako CYP3A4 tako i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr.

ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (kao na primjer ritonavir) (vidjeti dio 4.4).

Očekuje se da će djelatne tvari koje se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. amiodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, kinidin, verapamil) u manjoj mjeri povećati koncentraciju apiksabana u plazmi. Kod istodobne primjene s lijekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana. Primjerice, primjena diltiazema (360 mg jedanput na dan), koji se smatra umjereno jakim inhibitorom CYP3A4 i slabim inhibitorom P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,4 puta, a vrijednost C_{max} 1,3 puta. Primjena naproksena (jednokratna doza od 500 mg), koji inhibira P-gp, ali ne i CYP3A4, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost C_{max} 1,6 puta. Klaritromicin (500 mg, dvaput na dan), koji je inhibitor P-gp-a i snažan inhibitor CYP3A4, povećao je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,6 puta, a vrijednost C_{max} 1,3 puta.

Induktori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4 i P-gp-a, smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za približno 54 %, a vrijednost C_{max} za približno 42 %. Istodobna primjena apiksabana s drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) također može dovesti do smanjenja koncentracije apiksabana u plazmi. Kod istodobne primjene s takvim lijekovima nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana, ali u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a apiksaban treba primjenjivati uz oprez u prevenciji VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a.

Apiksaban se ne preporučuje u liječenju DVT-a i PE-a u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a, jer se može ugroziti djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI-jevi/SNRI-jevi i NSAIL-ovi

Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano osim u posebnom slučaju promjene antikoagulacijske terapije kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrija (vidjeti dio 4.3).

Nakon kombinirane primjene enoksaparina (jednokratna doza od 40 mg) i apiksabana (jednokratna doza od 5 mg) uočen je aditivan učinak na anti-faktor Xa aktivnost.

Kod istodobne primjene apiksabana i ASK-a u dozi od 325 mg jedanput na dan nisu primijećene farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije.

Istodobna primjena apiksabana i klopidozela (75 mg jedanput na dan) ili kombinacije 75 mg klopidozela i 162 mg ASK-a jedanput na dan, ili prasugrela (60 mg, nakon čega slijedi 10 mg jedanput na dan) u ispitivanjima faze I nije pokazala značajno produljenje vremena krvarenja ni dodatnu inhibiciju agregacije trombocita u usporedbi s primjenom antitrombocitnih lijekova bez apiksabana. Promjene rezultata testova zgrušavanja (PV, INR i aPTV) bile su konzistentne s učincima apiksabana primijenjenog samostalno.

Primjena naproksena (500 mg), inhibitora P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost C_{max} 1,6 puta. Opažene su odgovarajuće promjene rezultata testova zgrušavanja za apiksaban. Nakon istodobne primjene apiksabana i naproksena nisu primijećene promjene u učinku naproksena na agregaciju trombocita izazvanu arahidonskom kiselinom niti klinički značajno produljenje vremena krvarenja.

Usprkos tim nalazima, neke osobe mogu imati izraženiji farmakodinamički odgovor kod istodobne primjene antitrombotičnih lijekova i apiksabana. Potreban je oprez kod istodobne primjene apiksabana s SSRI-jevima/SNRI-jevima, NSAIL-ovima, ASK-om i/ili inhibitorima receptora P2Y₁₂ jer oni obično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Iskustvo istodobne primjene s drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfinpirazona) ili tromboliticima je ograničeno. Budući da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova s apiksabanom (vidjeti dio 4.4).

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja u 12 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih apiksabanom i ASK-om u dozi ≤ 165 mg na dan u ispitivanju CV185325.

Drugi istodobno primijenjeni lijekovi

Kod istodobne primjene apiksabana i atenolola ili famotidina nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Istodobna primjena apiksabana u dozi od 10 mg s atenololom u dozi od 100 mg nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku apiksabana. Nakon istodobne primjene navedenih dvaju lijekova srednja vrijednost AUC-a je bila 15 % niža, a vrijednost $C_{\max}$ 18 % niža nego kad su ti lijekovi primijenjeni samostalno. Primjena apiksabana u dozi od 10 mg s famotidinom u dozi od 40 mg nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost $C_{\max}$ apiksabana.

Učinak apiksabana na druge lijekove

Ispitivanja apiksabana *in vitro* pokazala su da on nema inhibicijski učinak na aktivnost CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu\text{M}$) te da je slab inhibitor aktivnosti CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu\text{M}$) pri koncentracijama koje su značajno više od vršnih koncentracija u plazmi zabilježenih u bolesnika. Pri koncentracijama do $20 \mu\text{M}$ apiksaban nije inducirao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da bi apiksaban mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju. Apiksaban nije značajan inhibitor P-gp-a.

U ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, opisanima u nastavku, apiksaban nije značajno izmijenio farmakokinetiku digoksina, naproksena ni atenolola.

Digoksin

Istodobna primjena apiksabana (20 mg jedanput na dan) i digoksina (0,25 mg jedanput na dan), supstrata P-gp-a, nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost $C_{\max}$ digoksina. Stoga apiksaban ne inhibira transport supstrata u kojem posreduje P-gp.

Naproksen

Istodobna primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i jedne doze naproksena (500 mg), često korištenog NSAIL-a, nije utjecala na vrijednost AUC-a ni $C_{\max}$ naproksena.

Atenolol

Istodobna primjena jednokratne doze apiksabana (10 mg) i atenolola (100 mg), uobičajenog beta-blokatora, nije izmijenila farmakokinetiku atenolola.

Aktivni ugljen

Primjena aktivnog ugljena umanjuje izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.9).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija nisu provedena u pedijatrijskih bolesnika. Gore navedeni podaci o interakcijama dobiveni su u odraslih osoba te je za pedijatrijsku populaciju potrebno uzeti u obzir upozorenja u dijelu 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni apiksabana u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ni neizravan štetan učinak vezan uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, poželjno je izbjeći primjenu apiksabana tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se apiksaban ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja ukazuju da se apiksaban izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja apiksabanom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Ispitivanja u životinja koje su dobile dozu apiksabana nisu pokazala učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eliquis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasla populacija

Apiksaban je ispitan u 7 kliničkih ispitivanja faze III koja su uključivala više od 21 000 bolesnika: više od 5000 bolesnika u ispitivanjima VTEp-a, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 20 dana, više od 11 000 bolesnika u ispitivanjima NVAf-a, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 1,7 godina i u više od 4000 bolesnika u liječenju VTE-a (VTEt), u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 221 dan (vidjeti dio 5.1).

Česte nuspojave bile su: krvarenje, kontuzija, epistaksa i hematom (vidjeti Tablicu 2 za profil i učestalost nuspojava prema indikaciji).

U ispitivanjima VTEp-a je ukupno 11 % bolesnika liječenih apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan imalo nuspojave. Ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 10 % u ispitivanjima koja su uspoređivala apiksaban s enoksaparinom.

U ispitivanjima NVAf-a je ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 24,3 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s varfarinom i 9,6 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s acetilsalicilatnom kiselinom. U ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s varfarinom incidencija velikih gastrointestinalnih krvarenja prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) (uključujući gornje gastrointestinalno, donje gastrointestinalno i

rektalno krvarenje) kod primjene apiksabana bila je 0,76 %/godina. Incidencija velikog intraokularnog krvarenja prema kriterijima ISTH-a kod primjene apiksabana bila je 0,18 %/godina.

U ispitivanjima VTET-a je ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 15,6 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s enoksaparinom/varfarinom i 13,3 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s placebom (vidjeti dio 5.1).

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave razvrstane prema nazivima klasifikacije organskih sustava i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) u odraslih osoba kod VTEp-a, NVAf-a i VTET-a, te u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina kod VTET-a i prevencije rekurentnog VTE-a.

Podaci o učestalosti nuspojava zabilježeni u Tablici 2 za pedijatrijske bolesnike dobiveni su iz ispitivanja CV185325 u kojem su navedeni bolesnici primali apiksaban za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a.

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Prevencija VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAf)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>				
anemija	Često	Često	Često	Često
trombocitopenija	Manje često	Manje često	Često	Često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				
preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija	Rijetko	Manje često	Manje često	Često [†]
pruritus	Manje često	Manje često	Manje često*	Često
angioedem	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
krvarenje u mozgu [†]	Nepoznato	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji oka</i>				
krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)	Rijetko	Često	Manje često	Nepoznato
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
krvarenje, hematom	Često	Često	Često	Često
hipotenzija (uključujući hipotenziju tijekom zahvata)	Manje često	Često	Manje često	Često

Klasifikacija organskih sustava	Prevenција VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAf)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTEt) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
intraabdominalno krvarenje	Nepoznato	Manje često	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>				
epistaksa	Manje često	Često	Često	Vrlo često
hemoptiza	Rijetko	Manje često	Manje često	Nepoznato
krvarenje u dišnom sustavu	Nepoznato	Rijetko	Rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
mučnina	Često	Često	Često	Često
gastrointestinalno krvarenje	Manje često	Često	Često	Nepoznato
hemoroidalno krvarenje	Nepoznato	Manje često	Manje često	Nepoznato
krvarenje u ustima	Nepoznato	Manje često	Često	Nepoznato
hematohezijska	Manje često	Manje često	Manje često	Često
rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive	Rijetko	Često	Često	Često
retroperitonealno krvarenje	Nepoznato	Rijetko	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				
odstupanja od normalnih vrijednosti testova jetrene funkcije, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje bilirubina u krvi	Manje često	Manje često	Manje često	Često
povišene vrijednosti gama-glutamil-transferaze	Manje često	Često	Često	Nepoznato
povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Manje često	Manje često	Često	Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
kožni osip	Nepoznato	Manje često	Često	Često
alopecija	Rijetko	Manje često	Manje često	Često
multiformni eritem	Nepoznato	Vrlo rijetko	Nepoznato	Nepoznato
kožni vaskulitis	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				
krvarenje u mišić	Rijetko	Rijetko	Manje često	Nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				
hematurija	Manje često	Često	Često	Često
nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato

Klasifikacija organskih sustava	Prevenција VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAf)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTEt) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				
abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	Manje često	Manje često	Često	Vrlo često [§]
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
krvarenje na mjestu primjene	Nepoznato	Manje često	Manje često	Nepoznato
<i>Pretrage</i>				
pozitivno okultno krvarenje	Nepoznato	Manje često	Manje često	Nepoznato
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>				
kontuzija	Često	Često	Često	Često
krvarenje nakon kirurškog zahvata (uključujući hematom nakon kirurškog zahvata, krvarenje iz rane, hematom na mjestu punkcije žile i krvarenje na mjestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje na mjestu reza (uključujući hematom na mjestu reza), krvarenje tijekom kirurškog zahvata	Manje često	Manje često	Manje često	Često
traumatsko krvarenje	Nepoznato	Manje često	Manje često	Nepoznato

* Nije bilo pojava generaliziranog pruritisa u ispitivanju CV185057 (dugoročna prevencija VTE-a).

† Pojam „krvarenje u mozgu“ obuhvaća sva intrakranijalna ili intraspinalna krvarenja (tj. hemoragijski moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelumu, intraventrikularna ili subduralna krvarenja).

‡ Uključuje anafilaktičnu reakciju, preosjetljivost na lijek i preosjetljivost.

§ Uključuje veliko menstrualno krvarenje, intermenstrualno krvarenje i vaginalno krvarenje.

Primjena apiksabana može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može prouzročiti posthemoragijsku anemiju. Znakovi, simptomi i težina variraju ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 1 kliničkom ispitivanju faze I i 3 klinička ispitivanja faze II/III koja su obuhvatila 970 bolesnika. Od njih je 568 bolesnika primilo jednu ili više doza apiksabana za prosječnu ukupnu izloženost od 1, 24, 331 odnosno 80 dana (vidjeti dio 5.1). Bolesnici su primili doze prilagođene njihovim tjelesnim težinama u formulacijama apiksabana primjerenim dobnoj skupini.

Ukupno gledano, sigurnosni profil apiksabana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina bio je sličan onom u odraslih osoba i u pravilu je bio konzistentan u različitim pedijatrijskim dobnim skupinama.

Najčešće prijavljivane nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile su epistaksa i abnormalno vaginalno krvarenje (vidjeti Tablicu 2 za profil nuspojava i učestalosti prema indikaciji).

U usporedbi s odraslim osobama liječenim apiksabanom, u pedijatrijskih bolesnika su češće prijavljivane: epistaksa (vrlo često), abnormalno vaginalno krvarenje (vrlo često), preosjetljivost i anafilaksija (često), pruritus (često), hipotenzija (često), hematohezija (često), povišena aspartat aminotransferaza (često), alopecija (često) i krvarenje nakon kirurškog zahvata (često), ali u istoj kategoriji učestalosti kao i u pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC); jedina iznimka je bilo abnormalno vaginalno krvarenje koje je prijavljeno kao često u skupini koja je primala SOC. U svim osim jednog slučaja prijavljena su povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza u pedijatrijskih bolesnika koji su istodobno primali kemoterapiju za podležeću zloćudnu bolest.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje apiksabanom može povećati rizik od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, mora se prekinuti liječenje i istražiti uzrok krvarenja. Treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije, npr. kirurške hemostaze, transfuzije smrznute svježe plazme ili primjene lijeka za reverziju učinka inhibitora faktora Xa (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima apiksaban primjenjivan peroralno zdravim odraslim ispitanicima u dozama do 50 mg na dan tijekom 3 do 7 dana (25 mg dvaput na dan tijekom 7 dana ili 50 mg jedanput na dan tijekom 3 dana) nije izazvao klinički značajne nuspojave.

U zdravih odraslih ispitanika primjena aktivnog ugljena 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze apiksabana od 20 mg smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za 50 % odnosno 27 % i nije utjecala na C_{max} . Srednja vrijednost poluvijeka apiksabana smanjila se s 13,4 sati kad je lijek primijenjen samostalno na 5,3 sati kod primjene aktivnog ugljena 2 sata nakon apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog ugljena 6 sati nakon apiksabana. Stoga, primjena aktivnog ugljena može biti korisna u slučaju predoziranja apiksabanom ili nehotičnog uzimanja lijeka.

Hemodijaliza je smanjila AUC apiksabana za 14 % u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) kod peroralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predoziranja apiksabanom.

Lijek za reverziju učinka inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) dostupan je za odrasle osobe za situacije u kojima je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolirano ili može ugroziti život (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkog učinka apiksabana, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja u osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa u bolesnika koji primaju apiksaban. Može se razmotriti višekratno doziranje i titriranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

Primjena posebnog lijeka za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak apiksabana nije ustanovljena u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa.

Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većeg krvarenja potrebno je razmotriti konzultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, direktni inhibitori faktora Xa, ATK oznaka: B01AF02

Mehanizam djelovanja

Apiksaban je snažan, reverzibilan, izravan i visokoselektivan inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa za peroralnu primjenu. Za antitrombotsku aktivnost ne iziskuje antitrombin III. Apiksaban inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugruške te aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema izravan učinak na agregaciju trombocita, ali neizravno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom aktivnosti faktora Xa apiksaban sprječava stvaranje trombina i nastanak tromba. Neklinička ispitivanja apiksabana na životinjskim modelima pokazala su antitrombotsku djelotvornost u prevenciji arterijske i venske tromboze u dozama kod kojih je očuvana hemostaza.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci apiksabana održavaju njegov mehanizam djelovanja (inhibicija faktora Xa). Zahvaljujući inhibiciji faktora Xa apiksaban produljuje parametre testova zgrušavanja poput protrombinskog vremena (PV), INR-a i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV). U odraslih osoba, promjene uočene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih učinaka apiksabana. U testu stvaranja trombina apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Apiksaban također pokazuje anti-faktor Xa aktivnost, što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-faktor Xa aktivnosti, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Rezultati pedijatrijskih ispitivanja apiksabana ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti konzistentna s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba. To podupire dokumentirani mehanizam djelovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa-a. Rezultati anti-faktor Xa aktivnosti prikazani u nastavku dobiveni su primjenom testa STA[®] Liquid Anti-Xa Apixaban.

U svim razinama tjelesne težine od 9 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185155, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 30,3 (22) ng/ml i 80,8 (16,8) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan.

U svim razinama tjelesne težine od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185362, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 67,1 (30,2) ng/ml i 213 (41,7) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 71,3 (61,3) ng/ml i 230 (39,5) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan.

U svim razinama tjelesne težine od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185325, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 47,1 (57,2) ng/ml i 146 (40,2) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 50 (54,5) ng/ml i 144 (36,9) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan.

Predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za pedijatrijska ispitivanja ukazuju da su fluktuacija u stanju dinamičke ravnoteže između najviše i najniže koncentracije apiksabana i razina anti-faktor Xa aktivnosti bile približno trostruke (min., maks.: 2,65 – 3,22) u ukupnoj populaciji.

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina

Ispitivanje CV185325 je bilo randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje apiksabana za liječenje VTE-a u pedijatrijskih bolesnika. To deskriptivno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene obuhvatilo je 217 pedijatrijskih bolesnika kojima je bilo potrebno antikoagulacijsko liječenje za VTE i prevencija rekurentnog VTE-a; 137 bolesnika u dobnoj skupini 1 (od 12 do < 18 godina), 44 bolesnika u dobnoj skupini 2 (od 2 do < 12 godina), 32 bolesnika u dobnoj skupini 3 (od 28 dana do < 2 godine) i 4 bolesnika u dobnoj skupini 4 (od rođenja do < 28 dana). Indeks VTE-a je bio potvrđen pretragama oslikavanja te zasebno utvrđen. Prije randomizacije su bolesnici primili standardno antikoagulacijsko liječenje u trajanju do 14 dana (srednja vrijednost (SD) trajanja standardnog antikoagulacijskog liječenja prije početka primjene ispitivanog lijeka bila je 4,8 (2,5) dana, a početak primjene u 92,3 % bolesnika nastupio je za ≤ 7 dana). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primali formulaciju apiksabana primjerenu dobnoj skupini (doze prilagođene tjelesnoj težini koje odgovaraju udarnoj dozi od 10 mg primijenjenoj dvaput na dan tijekom 7 dana, nakon koje slijedi doza od 5 mg primijenjena dvaput na dan u odraslih osoba) ili standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC). Za bolesnike u dobi od 2 do < 18 godina SOC se sastojao od heparina niske molekularne težine (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH), nefrakcioniranih heparina (engl. *unfractionated heparins*, UFH) ili antagonista vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA). Za bolesnike u dobi od 28 dana do < 2 godine SOC će biti ograničen na heparine (UFH ili LMWH). Glavna faza liječenja trajala je od 42 do 84 dana za bolesnike u dobi < 2 godine, a 84 dana u bolesnika u dobi > 2 godine. Bolesnici u dobi od 28 dana do < 18 godina, koji su bili randomizirani na primanje apiksabana, imali su mogućnost nastaviti s liječenjem apiksabanom dodatnih 6 do 12 tjedana u fazi nastavka ispitivanja.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je kompozitna i obuhvaćala je sve slikovno potvrđene i utvrđene slučajeve rekurentnog VTE-a sa i bez simptoma te smrti povezane s VTE-om. U nijednoj od ispitivanih skupina nije bilo smrtnih slučajeva bolesnika povezanih s VTE-om. Ukupno su 4 (2,8 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i 2 (2,8 %) bolesnika u skupini koja je primala SOC imala najmanje 1 utvrđeni događaj rekurentnog VTE-a sa ili bez simptoma.

Medijan opsega izloženosti u 143 liječena bolesnika u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 84,0 dana. Izloženost je trajala dulje od 84 dana u 67 (46,9 %) bolesnika. Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je kompozitna i obuhvaćala je veliko krvarenje i klinički značajno krvarenje koje nije veliko, a primijećena je u 2 (1,4 %) bolesnika liječena apiksabanom naspram 1 (1,4 %) bolesnika liječenog SOC-om, uz relativni rizik od 0,99 (95 %-tni CI 0,1;10,8). U svim slučajevima, to se odnosilo na klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Manje krvarenje je bilo prijavljeno u

51 (35,7 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 21 (29,6 %) bolesnika u skupini koja je primala SOC, uz relativni rizik od 1,19 (95 %-tni CI 0,8; 1,8).

Veliko krvarenje definirano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili više od sljedećih kriterija: (i) smrtonosno krvarenje; (ii) klinički vidljivo krvarenje povezano sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od najmanje 20 g/l (2 g/dl) u razdoblju od 24 sata; (iii) krvarenje koje je retroperitonealno, plućno, intrakranijalno ili na neki drugi način uključuje središnji živčani sustav; i (iv) krvarenje koje zahtijeva kiruršku intervenciju u operacijskoj sali (uključujući intervencijsku radiologiju).

Klinički značajno krvarenje koje nije veliko definirano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili oba od sljedećih kriterija: (i) vidljivo krvarenje za koje se daje krvni pripravak, a koje nije izravno povezano s osnovnim medicinskim stanjem pacijenta i (ii) krvarenje koje zahtijeva medicinsku ili kiruršku intervenciju za ponovno uspostavljanje hemostaze, osim u operacijskoj sali.

Manje krvarenje definirano je kao svaka vidljiva ili makroskopska pojava krvarenja koja ne ispunjava gore navedene kriterije za veliko krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Menstrualno krvarenje klasificirano je kao događaj manjeg krvarenja, a ne kao klinički značajno krvarenje koje nije veliko.

Nije prijavljen nijedan događaj rekurentnog VTE-a sa ili bez simptoma ili smrtnosti povezane s VTE-om u 53 bolesnika koji su ušli u fazu nastavka ispitivanja i koji su bili liječeni apiksabanom. U nijednog od bolesnika uključenih u fazu nastavka ispitivanja nije se pojavio utvrđeni događaj velikog krvarenja ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. U osam (8/53; 15,1 %) bolesnika u fazi nastavka ispitivanja pojavili su se događaji manjeg krvarenja.

Bila su 3 smrtna slučaja u skupini koja je primala apiksaban i 1 smrtni slučaj u skupini koja je primala SOC te je ispitivač procijenio da nijedan od navedenih smrtnih slučajeva nije bio povezan s liječenjem. Prema odluci neovisnog povjerenstva za stručnu procjenu događaja nijedan od smrtnih slučajeva nije bio uzrokovan VTE-om niti događajem krvarenja.

Baza podataka o sigurnosti primjene apiksabana u pedijatrijskih bolesnika temelji se na ispitivanju CV185325 za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a, uz dodatak podataka iz ispitivanja PREVAPIX-ALL i ispitivanja SAXOPHONE za primarnu profilaksu VTE-a te ispitivanja CV185118 za podatke o primjeni jednokratne doze. Obuhvatila je 970 pedijatrijskih bolesnika, od kojih je 568 primilo apiksaban.

Nema odobrene indikacije u pedijatrijskih bolesnika za primarnu profilaksu VTE-a.

Prevencija VTE-a u pedijatrijskih bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom (ALL, LL)

U ispitivanju PREVAPIX-ALL je ukupno 512 bolesnika u dobi od ≥ 1 do < 18 godina s novodijagnosticiranim ALL-om ili LL-om, koji su bili podvrgnuti indukcijskoj kemoterapiji, uključujući primanje asparaginaze putem trajnog centralnog venskog katetera, randomizirano u omjeru 1:1 kako bi primali standardnu terapiju (bez sistemske antikoagulacijske terapije) ili apiksaban u sklopu otvorene primjene tromboprofilakse. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine, namijenjenom izazivanju izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 3). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 2,5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Medijan trajanja izlaganja u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 25 dana.

Tablica 3: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
6 do $< 10,5$ kg	0,5 mg dvaput na dan
10,5 do < 18 kg	1 mg dvaput na dan
18 do < 25 kg	1,5 mg dvaput na dan

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
25 do < 35 kg	2 mg dvaput na dan
≥ 35 kg	2,5 mg dvaput na dan

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je kombinacija utvrđene nesmrtonosne duboke venske tromboze sa i bez simptoma, plućne embolije, tromboze venskih sinusa mozga i smrti povezane s venskom tromboembolijom. Incidencija mjere primarnog ishoda djelotvornosti iznosila je 31 (12,1 %) u skupini koja je primala apiksaban naspram 45 (17,6 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Smanjenje relativnog rizika nije bilo značajno.

Mjere ishoda sigurnosti utvrđene su prema kriterijima ISTH-a. Mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje, pojavila se u 0,8 % bolesnika u obje liječene skupine. Klinički značajno, ali ne veliko krvarenje pojavilo se u 11 bolesnika (4,3 %) u skupini koja je primala apiksaban i u 3 bolesnika (1,2 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Najčešći događaj klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja koji je doveo do razlike u liječenju bila je epistaksa blage do umjerene jačine. Događaji manjeg krvarenja pojavili su se u 37 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban (14,5 %) i u 20 bolesnika (7,8 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju.

Prevenција tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika s urođenom ili stečenom bolesti srca

SAXOPHONE je bilo otvoreno, multicentrično, usporedno ispitivanje u kojem su bolesnici u dobi od 28 dana do < 18 godina s urođenom ili stečenom bolesti srca, kojima je bila potrebna antikoagulacijska terapija, bili randomizirani u omjeru 2:1. Bolesnici su primali bilo apiksaban ili standardnu terapiju za tromboprofilaksu s antagonistom vitamina K ili heparinom niske molekularne težine. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine, namijenjenom izazivanju izloženosti usporediva s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 4). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Srednja vrijednost trajanja izloženosti u skupini koja je primala apiksaban iznosila je 331 dan.

Tablica 4: Doziranje apiksabana u ispitivanju SAXOPHONE

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
6 do < 9 kg	1 mg dvaput na dan
9 do < 12 kg	1,5 mg dvaput na dan
12 do < 18 kg	2 mg dvaput na dan
18 do < 25 kg	3 mg dvaput na dan
25 do < 35 kg	4 mg dvaput na dan
≥ 35 kg	5 mg dvaput na dan

Mjera primarnog ishoda sigurnosti, kombinacija utvrđenog velikog krvarenja i klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja definiranog prema kriterijima ISTH-a, pojavila se u 1 (0,8 %) od 126 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 3 (4,8 %) od 62 bolesnika u skupini koja je primala standardnu terapiju. Mjere sekundarnog ishoda sigurnosti, odnosno utvrđeno veliko, klinički značajno, ali ne veliko krvarenje i svi događaji krvarenja, bile su slične incidencije u obje liječene skupine. Mjera sekundarnog ishoda sigurnosti, odnosno prekid primjene lijeka zbog štetnog događaja, nepodnošljivost ili krvarenje, prijavljena je u 7 (5,6 %) ispitanika u skupini koja je primala apiksaban i u 1 (1,6 %) ispitanika u skupini koja je primala standardnu terapiju. U nijednog od bolesnika iz obje liječene skupine nije se pojavio tromboembolijski događaj. U nijednoj od liječenih skupina nije bilo smrtnih slučajeva.

Ovo ispitivanje je bilo prospektivno osmišljeno za deskriptivnu djelotvornost i sigurnost primjene zbog očekivane niske incidencije tromboembolije i događaja krvarenja u navedenoj populaciji. Zbog

opažene niske incidencije tromboembolije u ovom ispitivanju nije se mogla napraviti konačna procjena odnosa rizik-korist.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja liječenja venske tromboembolije lijekom Eliquis u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije (C_{max}) u pedijatrijskih bolesnika postiže približno 2 sata nakon primjene jednokratne doze.

Apsolutna bioraspoloživost apiksabana u odraslih osoba za doze do 10 mg iznosi približno 50 %. Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije (C_{max}) postiže 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete. Uzimanje s hranom ne utječe na AUC ni C_{max} apiksabana pri dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzimati s hranom ili bez nje.

Kod peroralnih doza do 10 mg, apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku i porast izloženosti proporcionalan dozi. Pri dozama od ≥ 25 mg apsorpcija apiksabana ograničena je razgradnjom te je i bioraspoloživost manja. Parametri izloženosti apiksabanu iskazuju nisku do umjerenu varijabilnost koja se odražava u obliku intraindividualne varijabilnosti od ~ 20 % CV odnosno interindividualne varijabilnosti od ~ 30 % CV.

Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg suspendirane u 30 ml vode, izloženost je bilo usporediva s izloženosti nakon peroralne primjene 2 cijele tablete od 5 mg. Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg s 30 g pirea od jabuka, vrijednosti C_{max} i AUC-a iznosile su 21 % odnosno 16 % manje, u usporedbi s primjenom 2 cijele tablete od 5 mg. Smanjenje u izloženosti ne smatra se klinički značajnim.

Nakon primjene zdrobljene tablete apiksabana od 5 mg suspendirane u 60 ml 5 %-tne otopine glukoze u vodi, te primijenjene putem nazogastrične sonde, izloženost je bila slična izloženosti uočenoj u drugim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala zdrave ispitanike koji su primili jednokratnu peroralnu dozu tablete apiksabana od 5 mg.

S obzirom na predvidljivi farmakokinetički profil apiksabana proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz provedenih ispitivanja primjenjivi su za manje doze apiksabana.

Distribucija

U odraslih osoba se približno 87 % apiksabana veže se za proteine u plazmi. Volumen distribucije (V_{ss}) iznosi približno 21 litru.

Nisu dostupni podaci o vezivanju apiksabana na proteine u plazmi specifičnom za pedijatrijsku populaciju.

Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban se eliminira kroz nekoliko puteva. U odraslih osoba se približno 25 % primijenjene doze apiksabana pronađe u obliku metabolita, većinom u fecesu. Izlučivanje apiksabana putem bubrega činilo je otprilike 27 % ukupnog klirensa u odraslih osoba. U kliničkim je ispitivanjima primijećeno dodatno izlučivanje putem žuči, a u nekliničkim ispitivanjima izravno putem crijeva.

U odraslih osoba ukupni klirens apiksabana iznosi oko 3,3 l/h, a poluvijek mu je približno 12 sati. U pedijatrijskih bolesnika ukupni prividni klirens apiksabana iznosi oko 3,0 l/h.

O-demetilacija i hidroksilacija na 3-oksopiperidinilskom dijelu glavna su mjesta biotransformacije. Apiksaban se metabolizira prvenstveno putem CYP3A4/5, uz manji doprinos CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Nepromijenjeni apiksaban najvažnija je komponenta povezana s djelatnom tvari u ljudskoj plazmi, u kojoj nema aktivnih cirkulirajućih metabolita. Apiksaban je supstrat transportnih proteina: P-gp-a i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Oštećenje funkcije bubrega

U pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 2 godine teško oštećenje funkcije bubrega definira se kao procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 30 ml/min/1,73 m² tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA). U Tablici 5 u nastavku sažeto su navedene granične vrijednosti koje definiraju teško oštećenje funkcije bubrega prema spolu i postnatalnoj dobi u bolesnika mlađih od 2 godine u ispitivanju CV185325; svaka od njih odgovara vrijednosti eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA-e za bolesnike u dobi ≥ 2 godine.

Tablica 5: Granične vrijednosti eGFR-a za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325

Postnatalna dob (spol)	Referentni raspon GFR-a (ml/min/1,73 m ²)	Granična vrijednost eGFR-a za ispunjenje uvjeta*
1 tjedan (muška i ženska djeca)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 tjedana (muška i ženska djeca)	66 ± 25	≥ 12
> 8 tjedana do < 2 godine (muška i ženska djeca)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 godina (muška i ženska djeca)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 godina (muška djeca)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 godina (ženska djeca)	126 ± 22	≥ 30

*Granična vrijednost za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325, kod koje se procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) izračunavala prema pojednostavljenoj (engl. *bedside*) Schwartzovoj formuli (Schwartz, GJ i sur., CJASN 2009.). Navedena granična vrijednost predviđena protokolom odgovarala je vrijednosti eGFR-a ispod koje se smatralo da budući bolesnik ima „nedostatnu funkciju bubrega“ koja isključuje njegovo sudjelovanje u ispitivanju CV185325. Svaka granična vrijednost je definirana kao vrijednost eGFR-a < 30 % od 1 standardne devijacije (SD) ispod referentnog raspona GFR-a za dob i spol. Granične vrijednosti za bolesnike u dobi < 2 godine odgovaraju vrijednosti eGFR-a < 30 ml/min/1,73 m², konvencionalnoj definiciji teškog oštećenja funkcije bubrega u bolesnika u dobi > 2 godine.

Pedijatrijski bolesnici s brzinama glomerularne filtracije ≤ 55 ml/min/1,73 m² nisu sudjelovali u ispitivanju CV185325, iako su uvjete za sudjelovanje u ispitivanju ispunjavali oni s blagim do umjerenim razinama oštećenja funkcije bubrega (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² BSA-e). Na temelju podataka prikupljenih od odraslih osoba i ograničenih podataka za sve pedijatrijske bolesnike liječene apiksabanom, nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije u odraslih osoba nije imalo utjecaja na vršne koncentracije apiksabana. Zabilježeno je povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije, što je utvrđeno mjerenjem klirensa kreatinina. U pojedinaca s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51 – 80 ml/min) koncentracije apiksabana u plazmi (AUC) povećale su se za 16 %, u onih s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 – 50 ml/min) za 29 %, a u onih s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) za 44 % u usporedbi s pojedincima s normalnim klirensom kreatinina. Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo primjetan učinak na odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti.

U odraslih ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti, vrijednost AUC-a apiksabana povećala se za 36 % kod primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana odmah nakon hemodijalize, u usporedbi s vrijednostima opaženim u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Hemodijaliza započeta dva

sata nakon primjene jednokratne doze apiksabana od 5 mg smanjila je vrijednost AUC-a apiksabana za 14 % u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti, što odgovara klirensu apiksabana kod dijalize od 18 ml/min. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predoziranja apiksabanom.

Oštećenje funkcije jetre

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

U ispitivanju u odraslih osoba u kojem je uspoređivano 8 ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij A – 5 bodova ($n = 6$) i 6 bodova ($n = 2$) i 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij B – 7 bodova ($n = 6$) i 8 bodova ($n = 2$) s 16 zdravih kontrolnih ispitanika, farmakokinetika i farmakodinamika jednokratne doze apiksabana od 5 mg nisu se promijenile u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije. Promjene anti-faktor Xa aktivnosti i INR-a bile su usporedive u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i zdravih ispitanika.

Spol

Nisu ispitane spolne razlike u farmakokinetičkim svojstvima u pedijatrijskih bolesnika.

U odraslih osoba je izloženost apiksabanu bila približno 18 % veća u žena nego u muškaraca.

Etničko podrijetlo i rasa

Nisu ispitane razlike u farmakokinetičkim svojstvima povezane s etničkim podrijetlom i rasom u pedijatrijskih bolesnika.

Tjelesna težina

Primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika temelji se na fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine.

Kada se u odraslih osoba usporedila izloženost apiksabanu u ispitanika s tjelesnom težinom > 120 kg s onom kod ispitanika od 65 do 85 kg, bila je povezana s približno 30 % manjom izloženosti, dok je tjelesna težina < 50 kg bila povezana s približno 30 % većom izloženosti.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U odraslih osoba je farmakokinetički/farmakodinamički (FK/FD) odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih mjera ishoda (anti-faktor Xa aktivnost [AXA], INR, PT, aPTT) bio procijenjen nakon primjene velikog raspona doza (0,5 – 50 mg). Slično, rezultati procjene FK/FD apiksabana u pedijatrijskih bolesnika pokazuju linearni odnos između koncentracije apiksabana i anti-FXa aktivnosti. To je konzistentno s prethodno dokazanom povezanošću u odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, toksičnosti za plodnost i embriofetalne razvojne toksičnosti te juvenilne toksičnosti.

Najvažniji učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza povezani su s farmakodinamičkom aktivnošću apiksabana na parametre zgrušavanja krvi. U ispitivanjima toksičnosti primijećeno je malo ili nikakvo povećanje sklonosti krvarenju. Ipak, budući da to može biti posljedica niže osjetljivosti životinjskih vrsta u nekliničkim ispitivanjima u usporedbi s ljudima, kod ekstrapolacije na ljude ovaj rezultat treba interpretirati uz oprez.

U mlijeku ženki štakora zabilježen je visok omjer razdiobe lijeka između mlijeka i majčine plazme (omjer za $C_{\max}$ je iznosio približno 8, dok je za AUC iznosio približno 30), vjerojatno zbog aktivnog prijenosa u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj granula

Hipromeloza (E464)

Šećerne kuglice (napravljene od šećernog sirupa, kukuruznog škroba (E1450) i saharoze)

Ovojnica kapsule

Želatina (E441)

Titanijev dioksid (E171)

Žuti željezov oksid (E172)

Crna tinta za označavanje

Šelak (E904)

Propilenglikol (E1520)

Crni željezov oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Kada se pomiješa s vodom ili mliječnom formulom, tekuća mješavina se mora primijeniti unutar 2 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (engl. *high-density polyethylene*, HDPE) sa zaštitnom folijom i polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, pakirana u kutiju.

Jedna bočica sadrži 28 kapsula za otvaranje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Detaljne upute za pripremu i primjenu doze mogu se pronaći u uputama za upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/691/016

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. svibnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. siječnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Eliquis 0,5 mg obložena granula u vrećici
Eliquis 1,5 mg obložene granule u vrećici
Eliquis 2 mg obložene granule u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Eliquis 0,5 mg obložena granula u vrećici

Jedna vrećica sadrži jednu obloženu granulu apiksabana od 0,5 mg.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 10 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Eliquis 1,5 mg obložene granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži tri obložene granule apiksabana od 0,5 mg (1,5 mg).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 30 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Eliquis 2,0 mg obložene granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži četiri obložene granule apiksabana od 0,5 mg (2 mg).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 40 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

0,5 mg obložene granule pakirane u vrećice od 0,5, 1,5 i 2 mg.
Ružičaste boje i okruglog oblika (promjera 3 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 5 kg do < 35 kg

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina potrebno je uvesti liječenje apiksabanom nakon najmanje 5 dana početne parenteralne antikoagulacijske terapije (vidjeti dio 5.1).

Preporučena doza apiksabana temelji se na tjelesnoj težini bolesnika, kako je prikazano u Tablici 1. Kako liječenje napreduje dozu treba prilagođavati prema razini tjelesne težine. U bolesnika tjelesne

težine ≥ 35 kg, filmom obložene tablete lijeka Eliquis od 2,5 mg i 5 mg mogu se primjenjivati dvaput na dan, a maksimalna dnevna doza ne smije se prekoračiti. Vidjeti upute o doziranju u sažetku opisa svojstava lijeka za Eliquis 2,5 mg i 5 mg filmom obložene tablete.

Za tjelesnu težinu koja nije navedena u tablici doziranja ne može se dati preporuka o doziranju.

Tablica 1: Preporuke o doziranju za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika, prema tjelesnoj težini u kg (nakon početne parenteralne antikoagulacijske terapije)

Farmaceutski oblici	Tjelesna težina (kg)	Od 1. do 7. dana		Od 8. dana nadalje	
		Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza
Granule u kapsulama za otvaranje 0,15 mg	4 do < 5	0,6 mg dvaput na dan	1,2 mg	0,3 mg dvaput na dan	0,6 mg
Obložene granule u vrećici 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	5 do < 6	1 mg dvaput na dan	2 mg	0,5 mg dvaput na dan	1 mg
	6 do < 9	2 mg dvaput na dan	4 mg	1 mg dvaput na dan	2 mg
	9 do < 12	3 mg dvaput na dan	6 mg	1,5 mg dvaput na dan	3 mg
	12 do < 18	4 mg dvaput na dan	8 mg	2 mg dvaput na dan	4 mg
	18 do < 25	6 mg dvaput na dan	12 mg	3 mg dvaput na dan	6 mg
	25 do < 35	8 mg dvaput na dan	16 mg	4 mg dvaput na dan	8 mg
Filmom obložene tablete 2,5 mg i 5,0 mg	≥ 35	10 mg dvaput na dan	20 mg	5 mg dvaput na dan	10 mg

Na temelju smjernica za liječenje VTE-a u pedijatrijskoj populaciji, potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije za svakog bolesnika pojedinačno nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Potrebno je uzeti propuštenu jutarnju dozu odmah čim se primijeti da je propuštena ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri, bolesnik ne smije uzeti dvije doze sljedeće jutro. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti s unosom uobičajene doze dvaput na dan, kako je preporučeno.

Prelazak na druge lijekove

Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na lijek Eliquis (i obrnuto) može se izvršiti kada je predviđena sljedeća doza po rasporedu (vidjeti dio 4.5). Ti se lijekovi ne smiju primijeniti istodobno.

Prelazak s terapije antagonistom vitamina K na lijek Eliquis

Kad bolesnici prelaze s terapije antagonistom vitamina K (VKA) na lijek Eliquis, terapiju varfarinom ili drugim VKA-om treba prekinuti i započeti primjenu lijeka Eliquis kad međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalised ratio*, INR) bude < 2 .

Prelazak s terapije lijekom Eliquis na terapiju VKA-om

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske bolesnike.

Kad bolesnici prelaze s lijeka Eliquis na terapiju VKA-om, potrebno je nastaviti s primjenom lijeka Eliquis još najmanje 2 dana nakon početka terapije VKA-om. Nakon 2 dana istodobne primjene lijeka Eliquis i terapije VKA-om treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka Eliquis. Istodobnu primjenu lijeka Eliquis i terapije VKA-om treba nastaviti dok INR ne bude ≥ 2 .

Oštećenje funkcije bubrega

Odrasli bolesnici

U odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije primjenjuju se sljedeće preporuke:

- u prevenciji VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), u liječenju DVT-a, u liječenju PE-a i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF) i serumskim kreatininom $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezanim s dobi > 80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 60 kg, potrebno je smanjenje doze (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Eliquis 2,5 mg filmom obložene tablete). U odsutnosti drugih kriterija za smanjenje doze (dob, tjelesna težina), nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

U odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2):

- u prevenciji VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), u liječenju DVT-a, u liječenju PE-a i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) apiksaban treba primjenjivati uz oprez;
- u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF), bolesnici trebaju primiti manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan.

U bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min, ili u bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva te se stoga primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Na temelju podataka prikupljenih u odraslih bolesnika i ograničenih podataka u pedijatrijskim bolesnika (vidjeti dio 5.2), nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskim bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena apiksabana u pedijatrijskim bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskim bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Lijek Eliquis je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij A ili B). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT) / aspartat aminotransferaze (AST) > 2 x gornja granica normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se lijek Eliquis treba

primjenjivati s oprezom u navedenoj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Prije uvođenja lijeka Eliquis potrebno je obaviti pretrage jetrene funkcije.

Tjelesna težina

Pedijatrijska primjena apiksabana temelji se na fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Spol

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Eliquis u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ustanovljene su samo za indikacije liječenja venske tromboembolije (VTE) i prevenciju rekurentnog VTE-a, ne i za druge indikacije. Nema dostupnih podataka za novorođenčad i druge indikacije (vidjeti također dio 5.1). Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Eliquis u novorođenčadi, a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ne preporučuje se za druge indikacije već samo za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Eliquis u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene za indikaciju prevencije tromboembolije. Trenutno dostupni podaci o prevenciji tromboembolije opisani su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Jedna vrećica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu. Eliquis obložene granule trebaju se pomiješati s vodom, mliječnom formulom, sokom od jabuke ili pireom od jabuke, kako je opisano u uputama za upotrebu. Tekuća mješavina se treba primijeniti unutar 2 sata. Mješavina u pireu od jabuke se treba odmah primijeniti. Osim toga, kod bolesnika koji imaju poteškoće s gutanjem, tekuća mješavina se može dati putem gastrostomske i nazogastrične sonde.

Detaljne upute za upotrebu ovog lijeka mogu se pronaći u uputama za upotrebu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivno, klinički značajno krvarenje.
- Bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 5.2).
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje. To može obuhvaćati trenutni ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudnih novotvorina s velikim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kralješnice, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralješnici ili oku, nedavno intrakranijsko krvarenje, potvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arterijskovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne poremećaje.
- Istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom npr. nefrakcioniranim heparinom (engl. *unfractionated heparin*, UFH), heparinima niske molekularne težine (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, dabigatraneteksilat, itd.), osim u posebnom slučaju promjene antikoagulacijske terapije (vidjeti dio 4.2), kad se UFH daje u dozama nužnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim odnosno kad se UFH daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijsku (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od krvarenja

Kao i kod primjene drugih antikoagulansa, bolesnike koji uzimaju apiksaban treba pomno motriti kako bi se uočili znakovi krvarenja. Ovaj lijek se preporučuje primjenjivati uz oprez kod bolesti kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja. Primjena apiksabana mora se prekinuti ako nastupi teško krvarenje (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata (vidjeti dio 5.1).

Za odrasle osobe je dostupan poseban lijek za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak apiksabana. Međutim, njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrates*, PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Ipak, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja u pedijatrijskih i odraslih bolesnika koji su primili apiksaban.

Interakcija s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu

Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena apiksabana s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez ako se bolesnici istodobno liječe selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (ASK).

Nakon kirurškog zahvata ne preporučuje se istodobna primjena drugih inhibitora agregacije trombocita i apiksabana (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s fibrilacijom atrijske i stanjima koja iziskuju monoterapiju ili dvojni terapiju antitrombocitnim lijekovima potrebno je provesti pažljivu procjenu potencijalnih koristi i potencijalnih rizika prije kombiniranja takve terapije s apiksabanom.

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja u 12 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih apiksabanom i ASK-om u dozi ≤ 165 mg na dan u ispitivanju CV185325.

Bolesnici s protetskim srčanim zaliscima

Nije ispitana primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s protetskim srčanim zaliscima, stoga se primjena apiksabana ne preporučuje.

Bolesnici s antifosfolipidnim sindromom

Direktno djelujući oralni antikoagulansi (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC), uključujući apiksaban, ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u bolesnika koji su trostruko pozitivni (na lupus antikoagulans, antikardiolipinska protutijela i anti-beta2-glikoprotein-I protutijela), u kojih bi liječenje direktno djelujućim oralnim antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotskih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamina K.

Kirurški zahvati i invazivni postupci

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 48 sati prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji umjeren ili visok rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti vjerojatnost klinički značajnog krvarenja ili kod kojih je rizik od krvarenja neprihvatljiv.

Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 24 sata prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji malen rizik od krvarenja. To uključuje intervencije kod kojih se očekuje minimalno krvarenje, krvarenje na mjestu koje nije kritično ili koje se lako može kontrolirati.

Ako se kirurški zahvat ili invazivni postupak ne mogu odgoditi, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza, uzevši u obzir povećani rizik od krvarenja. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost interventnog zahvata.

Apiksaban se mora početi ponovno uzimati što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata, ako to dopušta klinička situacija i ako je uspostavljena adekvatna hemostaza (za kardioverziju vidjeti dio 4.2).

U bolesnika koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji za fibrilaciju atrija nije potrebno prekinuti liječenje apiksabanom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Privremeni prekid liječenja

Prekid liječenja antikoagulansima, uključujući apiksaban, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka u bolesnika povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuštanje doze, a ako se iz bilo kojeg razloga antikoagulacijska terapija apiksabanom mora privremeno prekinuti, liječenje treba ponovno uvesti što je prije moguće.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Nema dostupnih podataka o vremenu kada se pedijatrijskim bolesnicima smije postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji apiksabanom. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu apiksabana i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulanasa.

Kad se u bolesnika liječenih antitromboticima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili izvodi spinalna/epiduralna punkcija, postoji rizik od nastajanja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može prouzročiti dugotrajnu ili trajnu paralizu. Postoperativna primjena trajnog epiduralnog katetera ili istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu mogu povećati rizik od navedenih događaja. Trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti barem 5 sati prije primjene prve doze apiksabana. Rizik također mogu povećati traumatske ili opetovane epiduralne ili spinalne punkcije. Bolesnike treba često kontrolirati zbog moguće pojave znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se primijeti neurološko oštećenje, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. Prije neuroaksijalne intervencije liječnik mora razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse ili u bolesnika koji će antikoagulacijsku terapiju primati za profilaksu tromboze.

Nema kliničkog iskustva s primjenom apiksabana u kombinaciji s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. Ako za time postoji potreba, a na temelju općih farmakokinetičkih svojstava apiksabana, između posljednje doze apiksabana i uklanjanja katetera treba proći 20-30 sati (tj. 2 poluvijeka) i prije uklanjanja katetera treba preskočiti barem jednu dozu. Sljedeća doza apiksabana smije se dati najranije 5 sati nakon uklanjanja katetera. Kao i kod svih novih antikoagulanasa, iskustvo s neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga je potreban izniman oprez kod primjene apiksabana uz neuroaksijalnu blokadu.

Hemodinamski nestabilni bolesnici s plućnom embolijom (PE) ili bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

Apiksaban se ne preporučuje kao zamjena za nefrakcionirani heparin u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija, jer sigurnost i djelotvornost apiksabana nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

Bolesnici s aktivnim rakom

Bolesnici s aktivnim rakom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i slučajeva krvarenja. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena apiksabana za liječenje duboke venske tromboze (DVT) ili PE-a u bolesnika koji boluju od raka (vidjeti također dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Pedijatrijski bolesnici

Nije provedeno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega te stoga ne smiju primiti apiksaban (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Odrasli bolesnici

Ograničeni klinički podaci ukazuju na to da su koncentracije apiksabana u plazmi povišene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min), što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Za prevenciju VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp), liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevenciju rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) apiksaban treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 – 29 ml/min) i bolesnici u kojih je kreatinin u serumu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromola/l) povezan s dobi ≥ 80 godina ili tjelesnom težinom ≤ 60 kg, trebaju primiti manju dozu apiksabana od 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min, ili u bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva stoga se primjena apiksabana ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tjelesna težina

U odraslih osoba niska tjelesna težina (< 60 kg) može povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Apiksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Lijek je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij A ili B) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima ALT/AST $> 2 \times$ GGN ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5 \times$ GGN bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se apiksaban treba primjenjivati s oprezom u navedenoj populaciji (vidjeti dio 5.2). Prije početka liječenja apiksabanom treba provesti testove jetrene funkcije.

Interakcija s inhibitorima izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i P-glikoproteina (P-gp)

Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir). Ti lijekovi mogu dvostruko povećati izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.5) ili čak i više ako postoje dodatni čimbenici koji povećavaju izloženost apiksabanu (npr. teško oštećenje bubrežne funkcije).

Interakcija s induktorima CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana sa snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) može smanjiti izlaganje apiksabanu za ~ 50 %. U kliničkom ispitivanju u bolesnika s fibrilacijom atriya uočena je smanjena djelotvornost i povećan rizik od krvarenja kod istodobne primjene apiksabana i snažnih induktora CYP3A4 i P-gp-a u usporedbi s primjenom samo apiksabana.

U bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a primjenjuju se sljedeće preporuke (vidjeti dio 4.5):

- u liječenju VTE-a apiksaban se ne smije primjenjivati jer se može ugroziti djelotvornost.

Nisu dostupni klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika koji istodobno primaju sistemsko liječenje snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvat zbog prijeloma kuka

Nisu provedena klinička ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene apiksabana u bolesnika koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu zbog prijeloma kuka. Stoga se primjena apiksabana u takvih bolesnika ne preporučuje.

Laboratorijski parametri

Mehanizam djelovanja apiksabana očekivano utječe na rezultate testova zgrušavanja [npr., protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)]. Kod primjene uobičajene terapijske doze lijeka, uočene promjene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti (vidjeti dio 5.1).

Informacija o pomoćnim tvarima

Eliquis sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po obloženoj granuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija nisu provedena u pedijatrijskih bolesnika.

Podaci o interakcijama navedeni u nastavku dobiveni su u odraslih osoba te je upozorenja u dijelu 4.4 potrebno uzeti u obzir za pedijatrijsku populaciju.

Inhibitori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana s ketokonazolom (400 mg jedanput na dan), snažnim inhibitorom CYP3A4 i P-gp-a, udvostručila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana i dovela do porasta srednje vrijednosti C_{max} apiksabana za 1,6 puta.

Primjena apiksabana ne preporučuje se u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju lijekovima koji su snažni inhibitori kako CYP3A4 tako i P-gp-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) i inhibitora HIV proteaze (kao na primjer ritonavir) (vidjeti dio 4.4).

Očekuje se da će djelatne tvari koje se ne smatraju snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. amiodaron, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, naproksen, kinidin, verapamil) u manjoj mjeri povećati koncentraciju apiksabana u plazmi. Kod istodobne primjene s lijekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana. Primjerice, primjena diltiazema (360 mg jedanput na dan), koji se smatra umjereno jakim inhibitorom CYP3A4 i slabim inhibitorom P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,4 puta, a vrijednost C_{max} 1,3 puta. Primjena naproksena (jednokratna doza od 500 mg), koji inhibira P-gp, ali ne i CYP3A4, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost C_{max} 1,6 puta. Klaritromicin (500 mg, dvaput na dan), koji je inhibitor P-gp-a i snažan inhibitor CYP3A4, povećao je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,6 puta, a vrijednost C_{max} 1,3 puta.

Induktori CYP3A4 i P-gp-a

Istodobna primjena apiksabana i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4 i P-gp-a, smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za približno 54 %, a vrijednost C_{max} za približno 42 %. Istodobna primjena apiksabana s drugim snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) također može dovesti do smanjenja koncentracije apiksabana u plazmi. Kod istodobne primjene s takvim lijekovima nije potrebno prilagođavati dozu apiksabana, ali u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a apiksaban treba primjenjivati uz oprez u prevenciji VTE-a kod elektivnog kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske i u prevenciji rekurentnih DVT-a i PE-a.

Apiksaban se ne preporučuje u liječenju DVT-a i PE-a u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju snažnim induktorima CYP3A4 i P-gp-a, jer se može ugroziti djelotvornost (vidjeti dio 4.4).

Antikoagulansi, inhibitori agregacije trombocita, SSRI-jevi/SNRI-jevi i NSAIL-ovi

Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulantom je kontraindicirano osim u posebnom slučaju promjene antikoagulacijske terapije kada se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijske (vidjeti dio 4.3).

Nakon kombinirane primjene enoksaparina (jednokratna doza od 40 mg) i apiksabana (jednokratna doza od 5 mg) uočen je aditivan učinak na anti-faktor Xa aktivnost.

Kod istodobne primjene apiksabana i ASK-a u dozi od 325 mg jedanput na dan nisu primijećene farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije.

Istodobna primjena apiksabana i klopidozola (75 mg jedanput na dan) ili kombinacije 75 mg klopidozola i 162 mg ASK-a jedanput na dan, ili prasugrela (60 mg, nakon čega slijedi 10 mg jedanput na dan) u ispitivanjima faze I nije pokazala značajno produljenje vremena krvarenja ni dodatnu inhibiciju agregacije trombocita u usporedbi s primjenom antitrombotičkih lijekova bez apiksabana. Promjene rezultata testova zgrušavanja (PV, INR i aPTV) bile su konzistentne s učincima apiksabana primijenjenog samostalno.

Primjena naproksena (500 mg), inhibitora P-gp-a, povećala je srednju vrijednost AUC-a apiksabana 1,5 puta, a vrijednost C_{max} 1,6 puta. Opažene su odgovarajuće promjene rezultata testova zgrušavanja za apiksaban. Nakon istodobne primjene apiksabana i naproksena nisu primijećene promjene u učinku naproksena na agregaciju trombocita izazvanu arahidonskom kiselinom niti klinički značajno produljenje vremena krvarenja.

Usprkos tim nalazima, neke osobe mogu imati izraženiji farmakodinamički odgovor kod istodobne primjene antitrombotičnih lijekova i apiksabana. Potreban je oprez kod istodobne primjene apiksabana s SSRI-jevima/SNRI-jevima, NSAIL-ovima, ASK-om i/ili inhibitorima receptora P2Y₁₂ jer oni obično povećavaju rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Iskustvo istodobne primjene s drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfpirazona) ili tromboliticima je ograničeno. Budući da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova s apiksabanom (vidjeti dio 4.4).

Nisu prijavljeni klinički značajni događaji krvarenja u 12 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih apiksabanom i ASK-om u dozi ≤ 165 mg na dan u ispitivanju CV185325.

Drugi istodobno primijenjeni lijekovi

Kod istodobne primjene apiksabana i atenolola ili famotidina nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Istodobna primjena apiksabana u dozi od 10 mg s atenololom u dozi od 100 mg nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku apiksabana. Nakon istodobne primjene navedenih dvaju lijekova srednja vrijednost AUC-a je bila 15 % niža, a vrijednost C_{max} 18 % niža nego kad su ti lijekovi primijenjeni samostalno. Primjena apiksabana u dozi od 10 mg s famotidinom u dozi od 40 mg nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost C_{max} apiksabana.

Učinak apiksabana na druge lijekove

Ispitivanja apiksabana *in vitro* pokazala su da on nema inhibicijski učinak na aktivnost CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu m$) te da je slab inhibitor aktivnosti CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu m$) pri koncentracijama koje su značajno više od vršnih koncentracija u plazmi zabilježenih u bolesnika. Pri koncentracijama do $20 \mu m$ apiksaban nije inducirao CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da bi apiksaban mogao izmijeniti metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koje navedeni enzimi metaboliziraju. Apiksaban nije značajan inhibitor P-gp-a.

U ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, opisanima u nastavku, apiksaban nije značajno izmijenio farmakokinetiku digoksina, naproksena ni atenolola.

Digoksin

Istodobna primjena apiksabana (20 mg jedanput na dan) i digoksina (0,25 mg jedanput na dan), supstrata P-gp-a, nije utjecala na vrijednost AUC-a ni vrijednost C_{max} digoksina. Stoga apiksaban ne inhibira transport supstrata u kojem posreduje P-gp.

Naproksen

Istodobna primjena jedne doze apiksabana (10 mg) i jedne doze naproksena (500 mg), često korištenog NSAIL-a, nije utjecala na vrijednost AUC-a ni C_{max} naproksena.

Atenolol

Istodobna primjena jednokratne doze apiksabana (10 mg) i atenolola (100 mg), uobičajenog beta-blokatora, nije izmijenila farmakokinetiku atenolola.

Aktivni ugljen

Primjena aktivnog ugljena umanjuje izloženost apiksabanu (vidjeti dio 4.9).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija nisu provedena u pedijatrijskih bolesnika. Gore navedeni podaci o interakcijama dobiveni su u odraslih osoba te je za pedijatrijsku populaciju potrebno uzeti u obzir upozorenja u dijelu 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni apiksabana u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ni neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu apiksabana tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se apiksaban ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja ukazuju da se apiksaban izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja apiksabanom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Ispitivanja u životinja koje su dobile dozu apiksabana nisu pokazala učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eliquis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasla populacija

Primjena apiksaban ispitana je u 7 kliničkih ispitivanja faze III koja su obuhvatila više od 21 000 bolesnika: više od 5000 bolesnika u ispitivanjima VTEp-a, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 20 dana, više od 11 000 bolesnika u ispitivanjima NVAf-a, u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 1,7 godina i u više od 4000 bolesnika u liječenju VTE-a (VTEt), u kojima je prosječna ukupna izloženost bila 221 dan (vidjeti dio 5.1).

Česte nuspojave bile su: krvarenje, kontuzija, epistaksa i hematom (vidjeti Tablicu 2 za profil i učestalost nuspojava prema indikaciji).

U ispitivanjima VTEp-a je ukupno 11 % bolesnika liječenih apiksabanom u dozi od 2,5 mg dvaput na dan imalo nuspojave. Ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 10 % u ispitivanjima koja su uspoređivala apiksaban s enoksaparinom.

U ispitivanjima NVAf-a je ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 24,3 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s varfarinom i 9,6 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s acetilsalicilatnom kiselinom. U ispitivanju koje je

uspoređivalo apiksaban s varfarinom incidencija velikih gastrointestinalnih krvarenja prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) (uključujući gornje gastrointestinalno, donje gastrointestinalno i rektalno krvarenje) kod primjene apiksabana bila je 0,76 %/godina. Incidencija velikog intraokularnog krvarenja prema kriterijima ISTH-a kod primjene apiksabana bila je 0,18 %/godina.

U ispitivanjima VTET-a je ukupna incidencija nuspojava povezanih s krvarenjem kod primjene apiksabana iznosila 15,6 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s enoksaparinom/varfarinom i 13,3 % u ispitivanju koje je uspoređivalo apiksaban s placebom (vidjeti dio 5.1).

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave razvrstane prema nazivima klasifikacije organskih sustava i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) u odraslih osoba kod VTEp-a, NVAf-a i VTET-a, te u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina kod VTET-a i prevencije rekurentnog VTE-a.

Podaci o učestalosti nuspojava zabilježeni u Tablici 2 za pedijatrijske bolesnike dobiveni su iz ispitivanja CV185325 u kojem su navedeni bolesnici primali apiksaban za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a:

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Prevencija VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAf)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTET) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>				
anemija	Često	Često	Često	Često
trombocitopenija	Manje često	Manje često	Često	Često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				
preosjetljivost, alergijski edem i anafilaksija	Rijetko	Manje često	Manje često	Često [‡]
pruritus	Manje često	Manje često	Manje često*	Često
angioedem	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
krvarenje u mozgu [†]	Nepoznato	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji oka</i>				
krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)	Rijetko	Često	Manje često	Nepoznato
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
krvarenje, hematom	Često	Često	Često	Često
hipotenzija	Manje često	Često	Manje često	Često

Klasifikacija organskih sustava	Prevenција VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTEt) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
(uključujući hipotenziju tijekom zahvata)				
intraabdominalno krvarenje	Nepoznato	Manje često	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>				
epistaksa	Manje često	Često	Često	Vrlo često
hemoptiza	Rijetko	Manje često	Manje često	Nepoznato
krvarenje u dišnom sustavu	Nepoznato	Rijetko	Rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
mučnina	Često	Često	Često	Često
gastrointestinalno krvarenje	Manje često	Često	Često	Nepoznato
hemoroidalno krvarenje	Nepoznato	Manje često	Manje često	Nepoznato
krvarenje u ustima	Nepoznato	Manje često	Često	Nepoznato
hematohezijska	Manje često	Manje često	Manje često	Često
rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive	Rijetko	Često	Često	Često
retroperitonealno krvarenje	Nepoznato	Rijetko	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				
odstupanja od normalnih vrijednosti testova jetrene funkcije, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišenje bilirubina u krvi	Manje često	Manje često	Manje često	Često
povišene vrijednosti gama-glutamyl-transferaze	Manje često	Često	Često	Nepoznato
povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Manje često	Manje često	Često	Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
kožni osip	Nepoznato	Manje često	Često	Često
alopecija	Rijetko	Manje često	Manje često	Često

Klasifikacija organskih sustava	Prevenција VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (VTEp)	Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAf)	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnih DVT-a i PE-a (VTEt) u odraslih bolesnika	Liječenje VTE-a i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina
multiformni eritem	Nepoznato	Vrlo rijetko	Nepoznato	Nepoznato
kožni vaskulitis	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				
krvarenje u mišić	Rijetko	Rijetko	Manje često	Nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				
hematurija	Manje često	Često	Često	Često
nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				
abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje	Manje često	Manje često	Često	Vrlo često [§]
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
krvarenje na mjestu primjene	Nepoznato	Manje često	Manje često	Nepoznato
<i>Pretrage</i>				
pozitivno okultno krvarenje	Nepoznato	Manje često	Manje često	Nepoznato
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>				
kontuzija	Često	Često	Često	Često
krvarenje nakon kirurškog zahvata (uključujući hematom nakon kirurškog zahvata, krvarenje iz rane, hematom na mjestu punkcije žile i krvarenje na mjestu uvođenja katetera), sekrecija iz rane, krvarenje na mjestu reza (uključujući hematom na mjestu reza), krvarenje tijekom kirurškog zahvata	Manje često	Manje često	Manje često	Često
traumatsko krvarenje	Nepoznato	Manje često	Manje često	Nepoznato

* Nije bilo pojava generaliziranog pruritusa u ispitivanju CV185057 (dugoročna prevencija VTE-a).

† Pojam „krvarenje u mozgu“ obuhvaća sva intrakranijska ili intraspinalna krvarenja (tj. hemoragijski moždani udar ili krvarenja u putamenu, cerebelumu, intraventrikularna ili subduralna krvarenja).

‡ Uključuje anafilaktičnu reakciju, preosjetljivost na lijek i preosjetljivost.

§ Uključuje veliko menstrualno krvarenje, intermenstrualno krvarenje i vaginalno krvarenje.

Primjena apiksabana može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može prouzročiti posthemoragijsku anemiju. Znakovi, simptomi i težina variraju ovisno o mjestu i stupnju ili opsegu krvarenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene apiksabana ispitana je u 1 kliničkom ispitivanju faze I i 3 klinička ispitivanja faze II/III koja su obuhvatila 970 bolesnika. Od njih je 568 bolesnika primilo jednu ili više doza apiksabana za prosječnu ukupnu izloženost od 1, 24, 331 odnosno 80 dana (vidjeti dio 5.1). Bolesnici su primili doze prilagođene njihovim tjelesnim težinama u formulacijama apiksabana primjerenim dobnoj skupini.

Ukupno gledano, sigurnosni profil apiksabana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina bio je sličan onom u odraslih osoba i u pravilu je bio konzistentan u različitim pedijatrijskim dobnim skupinama.

Najčešće prijavljivane nuspojave u pedijatrijskih bolesnika bile su epistaksa i abnormalno vaginalno krvarenje (vidjeti Tablicu 3 za profil nuspojava i učestalosti prema indikaciji).

U usporedbi s odraslim osobama liječenim apiksabanom, u pedijatrijskih bolesnika su češće prijavljivane: epistaksa (vrlo često), abnormalno vaginalno krvarenje (vrlo često), preosjetljivost i anafilaksija (često), pruritus (često), hipotenzija (često), hematohezija (često), povišena aspartat aminotransferaza (često), alopecija (često) i krvarenje nakon kirurškog zahvata (često), ali u istoj kategoriji učestalosti kao i u pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC); jedina iznimka je bilo abnormalno vaginalno krvarenje koje je prijavljeno kao često u skupini koja je primala SOC. U svim osim jednog slučaja prijavljena su povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza u pedijatrijskih bolesnika koji su istodobno primali kemoterapiju za podležeću zloćudnu bolest.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Predoziranje apiksabanom može povećati rizik od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, mora se prekinuti liječenje i istražiti uzrok krvarenja. Treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije, npr. kirurške hemostaze, transfuzije smrznute svježe plazme ili primjene lijeka za reverziju učinka inhibitora faktora Xa (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima apiksaban primjenjivan peroralno zdravim odraslim ispitanicima u dozama do 50 mg na dan tijekom 3 do 7 dana (25 mg dvaput na dan tijekom 7 dana ili 50 mg jedanput na dan tijekom 3 dana) nije izazvao klinički značajne nuspojave.

U zdravih odraslih ispitanika primjena aktivnog ugljena 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze apiksabana od 20 mg smanjila je srednju vrijednost AUC-a apiksabana za 50 % odnosno 27 % i nije utjecala na C_{max} . Srednja vrijednost poluvijeka apiksabana smanjila se s 13,4 sati kad je lijek primijenjen samostalno na 5,3 sati kod primjene aktivnog ugljena 2 sata nakon apiksabana, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog ugljena 6 sati nakon apiksabana. Stoga, primjena aktivnog ugljena može biti korisna u slučaju predoziranja apiksabanom ili nehotičnog uzimanja lijeka.

Hemodijaliza je smanjila AUC apiksabana za 14 % u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) kod peroralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predoziranja apiksabanom.

Lijek za reverziju učinka inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) dostupan je za odrasle osobe za situacije u kojima je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolirano ili može ugroziti život (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkog učinka apiksabana, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC lijekova za zaustavljanje krvarenja u osoba koje su primile apiksaban. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa u bolesnika koji primaju apiksaban. Može se razmotriti višekratno doziranje i titriranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

Primjena posebnog lijeka za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak apiksabana nije ustanovljena u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa.

Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većeg krvarenja potrebno je razmotriti konzultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, direktni inhibitori faktora Xa, ATK oznaka: B01AF02

Mehanizam djelovanja

Apiksaban je snažan, reverzibilan, izravan i visokoselektivan inhibitor aktivnog mjesta faktora Xa za peroralnu primjenu. Za antitrombotsku aktivnost ne iziskuje antitrombin III. Apiksaban inhibira slobodan faktor Xa, faktor Xa koji je vezan za ugruške te aktivnost protrombinaze. Apiksaban nema izravan učinak na agregaciju trombocita, ali neizravno inhibira agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Inhibicijom aktivnosti faktora Xa apiksaban sprječava stvaranje trombina i nastanak tromba. Neklinička ispitivanja apiksabana na životinjskim modelima pokazala su antitrombotsku djelotvornost u prevenciji arterijske i venske tromboze u dozama kod kojih je očuvana hemostaza.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci apiksabana održavaju njegov mehanizam djelovanja (inhibicija faktora Xa). Zahvaljujući inhibiciji faktora Xa apiksaban produljuje parametre testova zgrušavanja poput protrombinskog vremena (PV), INR-a i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV). U odraslih osoba, promjene uočene u rezultatima navedenih testova zgrušavanja pri očekivanoj terapijskoj dozi su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih učinaka apiksabana. U testu stvaranja trombina apiksaban je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Apiksaban također pokazuje anti-faktor Xa aktivnost, što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-faktor Xa aktivnosti, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Rezultati pedijatrijskih ispitivanja apiksabana ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije apiksabana i anti-faktor Xa aktivnosti konzistentna s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba. To podupire dokumentirani mehanizam

djelovanja apiksabana kao selektivnog inhibitora FXa-a. Rezultati anti-faktor Xa aktivnosti prikazani u nastavku dobiveni su primjenom testa STA[®] Liquid Anti-Xa Apixaban.

U svim razinama tjelesne težine od 9 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185155, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 30,3 (22) ng/ml i 80,8 (16,8) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 2,5 mg dvaput na dan.

U svim razinama tjelesne težine od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185362, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 67,1 (30,2) ng/ml i 213 (41,7) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 71,3 (61,3) ng/ml i 230 (39,5) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan.

U svim razinama tjelesne težine od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185325, geometrijska srednja vrijednost (%CV) minimalne i maksimalne AXA-e kretala se u rasponu od 47,1 (57,2) ng/ml i 146 (40,2) ng/ml, što odgovara geometrijskoj srednjoj vrijednosti (%CV) C_{minss} i C_{maxss} od 50 (54,5) ng/ml i 144 (36,9) ng/ml. Izloženosti postignute kod navedenih raspona AXA-e primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima zabilježenim u odraslih osoba koje su primale apiksaban u dozi od 5 mg dvaput na dan.

Predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost za pedijatrijska ispitivanja ukazuju da su fluktuacija u stanju dinamičke ravnoteže između najviše i najniže koncentracije apiksabana i razina anti-faktor Xa aktivnosti bile približno trostruke (min., maks.: 2,65 – 3,22) u ukupnoj populaciji.

Iako kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti apiksabanu može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina

Ispitivanje CV185325 je bilo randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje apiksabana za liječenje VTE-a u pedijatrijskih bolesnika. To deskriptivno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene obuhvatilo je 217 pedijatrijskih bolesnika kojima je bilo potrebno antikoagulacijsko liječenje za VTE i prevencija rekurentnog VTE-a; 137 bolesnika u dobnoj skupini 1 (od 12 do < 18 godina), 44 bolesnika u dobnoj skupini 2 (od 2 do < 12 godina), 32 bolesnika u dobnoj skupini 3 (od 28 dana do < 2 godine) i 4 bolesnika u dobnoj skupini 4 (od rođenja do < 28 dana). Indeks VTE-a je bio potvrđen pretragama oslikavanja te zasebno utvrđen. Prije randomizacije su bolesnici primili standardno antikoagulacijsko liječenje u trajanju do 14 dana (srednja vrijednost (SD) trajanja standardnog antikoagulacijskog liječenja prije početka primjene ispitivanog lijeka bila je 4,8 (2,5) dana, a početak primjene u 92,3 % bolesnika nastupio je za ≤ 7 dana). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primali formulaciju apiksabana primjerenu dobnoj skupini (doze prilagođene tjelesnoj težini koje odgovaraju udarnoj dozi od 10 mg primijenjenoj dvaput na dan tijekom 7 dana, nakon koje slijedi doza od 5 mg primijenjena dvaput na dan u odraslih osoba) ili standardno liječenje (engl. *standard of care*, SOC). Za bolesnike u dobi od 2 do < 18 godina SOC se sastojao od heparina niske molekularne težine (engl. *low molecular weight heparins*, LMWH), nefrakcioniranih heparina (engl. *unfractionated heparins*, UFH) ili antagonista vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA). Za bolesnike u dobi od 28 dana do < 2 godine SOC će biti ograničen na heparine (UFH ili LMWH). Glavna faza liječenja trajala je od 42 do 84 dana za bolesnike u dobi < 2 godine, a 84 dana u bolesnika u dobi > 2 godine. Bolesnici u dobi od 28 dana do < 18 godina, koji

su bili randomizirani na primanje apiksabana, imali su mogućnost nastaviti s liječenjem apiksabanom dodatnih 6 do 12 tjedana u fazi nastavka ispitivanja.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je kompozitna i obuhvaćala je sve slikovno potvrđene i utvrđene slučajeve rekurentnog VTE-a sa i bez simptoma te smrti povezane s VTE-om. U nijednoj od ispitivanih skupina nije bilo smrtnih slučajeva bolesnika povezanih s VTE-om. Ukupno su 4 (2,8 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i 2 (2,8 %) bolesnika u skupini koja je primala SOC imala najmanje 1 utvrđeni događaj rekurentnog VTE-a sa ili bez simptoma.

Medijan opsega izloženosti u 143 liječena bolesnika u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 84,0 dana. Izloženost je trajala dulje od 84 dana u 67 (46,9 %) bolesnika. Mjera primarnog ishoda sigurnosti bila je kompozitna i obuhvaćala je veliko krvarenje i klinički značajno krvarenje koje nije veliko, a primijećena je u 2 (1,4 %) bolesnika liječena apiksabanom naspram 1 (1,4 %) bolesnika liječenog SOC-om, uz relativni rizik od 0,99 (95 %-tni CI 0,1;10,8). U svim slučajevima, to se odnosilo na klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Manje krvarenje je bilo prijavljeno u 51 (35,7 %) bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 21 (29,6 %) bolesnika u skupini koja je primala SOC, uz relativni rizik od 1,19 (95 %-tni CI 0,8; 1,8).

Veliko krvarenje definirano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili više od sljedećih kriterija: (i) smrtonosno krvarenje; (ii) klinički vidljivo krvarenje povezano sa smanjenjem hemoglobina (Hgb) od najmanje 20 g/l (2 g/dl) u razdoblju od 24 sata; (iii) krvarenje koje je retroperitonealno, plućno, intrakranijalno ili na neki drugi način uključuje središnji živčani sustav; i (iv) krvarenje koje zahtijeva kiruršku intervenciju u operacijskoj sali (uključujući intervencijsku radiologiju).

Klinički značajno krvarenje koje nije veliko definirano je kao krvarenje koje zadovoljava jedan ili oba od sljedećih kriterija: (i) vidljivo krvarenje za koje se daje krvni pripravak, a koje nije izravno povezano s osnovnim medicinskim stanjem pacijenta i (ii) krvarenje koje zahtijeva medicinsku ili kiruršku intervenciju za ponovno uspostavljanje hemostaze, osim u operacijskoj sali.

Manje krvarenje definirano je kao svaka vidljiva ili makroskopska pojava krvarenja koja ne ispunjava gore navedene kriterije za veliko krvarenje ili klinički značajno krvarenje koje nije veliko. Menstrualno krvarenje klasificirano je kao događaj manjeg krvarenja, a ne kao klinički značajno krvarenje koje nije veliko.

Nije prijavljen nijedan događaj rekurentnog VTE-a sa ili bez simptoma ili smrtnosti povezane s VTE-om u 53 bolesnika koji su ušli u fazu nastavka ispitivanja i koji su bili liječeni apiksabanom. U nijednog od bolesnika uključenih u fazu nastavka ispitivanja nije se pojavio utvrđeni događaj velikog krvarenja ili klinički značajnog krvarenja koje nije veliko. U osam (8/53; 15,1 %) bolesnika u fazi nastavka ispitivanja pojavili su se događaji manjeg krvarenja.

Bila su 3 smrtna slučaja u skupini koja je primala apiksaban i 1 smrtni slučaj u skupini koja je primala SOC te je ispitivač procijenio da nijedan od navedenih smrtnih slučajeva nije bio povezan s liječenjem. Prema odluci neovisnog povjerenstva za stručnu procjenu događaja nijedan od smrtnih slučajeva nije bio uzrokovan VTE-om niti događajem krvarenja.

Baza podataka o sigurnosti primjene apiksabana u pedijatrijskih bolesnika temelji se na ispitivanju CV185325 za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a, uz dodatak podataka iz ispitivanja PREVAPIX-ALL i ispitivanja SAXOPHONE za primarnu profilaksu VTE-a te ispitivanja CV185118 za podatke o primjeni jednokratne doze. Obuhvatila je 970 pedijatrijskih bolesnika, od kojih je 568 primilo apiksaban.

Nema odobrene indikacije u pedijatrijskih bolesnika za primarnu profilaksu VTE-a.

Prevenција VTE-a u pedijatrijskih bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom ili limfoblastičnim limfomom (ALL, LL)

U ispitivanju PREVAPIX-ALL je ukupno 512 bolesnika u dobi od ≥ 1 do < 18 godina s novodijagnosticiranim ALL-om ili LL-om, koji su bili podvrgnuti indukcijskoj kemoterapiji,

uključujući primanje asparaginaze putem trajnog centralnog venskog katetera, randomizirano u omjeru 1:1 kako bi primali standardnu terapiju (bez sistemske antikoagulacijske terapije) ili apiksaban u sklopu otvorene primjene tromboprofilakse. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine, namijenjenom izazivanju izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale 2,5 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 3). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 2,5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Medijan trajanja izlaganja u skupini koja je primala apiksaban iznosio je 25 dana.

Tablica 3: Doziranje apiksabana u ispitivanju PREVAPIX-ALL

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
6 do < 10,5 kg	0,5 mg dvaput na dan
10,5 do < 18 kg	1 mg dvaput na dan
18 do < 25 kg	1,5 mg dvaput na dan
25 do < 35 kg	2 mg dvaput na dan
≥ 35 kg	2,5 mg dvaput na dan

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je kombinacija utvrđene nesmrtonosne duboke venske tromboze sa i bez simptoma, plućne embolije, tromboze venskih sinusa mozga i smrti povezane s venskom tromboembolijom. Incidencija mjere primarnog ishoda djelotvornosti iznosila je 31 (12,1 %) u skupini koja je primala apiksaban naspram 45 (17,6 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Smanjenje relativnog rizika nije bilo značajno.

Mjere ishoda sigurnosti utvrđene su prema kriterijima ISTH-a. Mjera primarnog ishoda sigurnosti, veliko krvarenje, pojavila se u 0,8 % bolesnika u obje liječene skupine. Klinički značajno, ali ne veliko krvarenje pojavilo se u 11 bolesnika (4,3 %) u skupini koja je primala apiksaban i u 3 bolesnika (1,2 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju. Najčešći događaj klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja koji je doveo do razlike u liječenju bila je epistaksa blage do umjerene jačine. Događaji manjeg krvarenja pojavili su se u 37 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban (14,5 %) i u 20 bolesnika (7,8 %) u skupini koja je primala standardnu terapiju.

Prevenција tromboembolije u pedijatrijskih bolesnika s urođenom ili stečenom bolesti srca

SAXOPHONE je bilo otvoreno, multicentrično, usporedno ispitivanje u kojem su bolesnici u dobi od 28 dana do < 18 godina s urođenom ili stečenom bolesti srca, kojima je bila potrebna antikoagulacijska terapija, bili randomizirani u omjeru 2:1. Bolesnici su primali bilo apiksaban ili standardnu terapiju za tromboprofilaksu s antagonistom vitamina K ili heparinom niske molekularne težine. Apiksaban se primjenjivao prema fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine, namijenjenom izazivanju izloženosti usporedive s onom opaženom u odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dvaput na dan (vidjeti Tablicu 4). Apiksaban se primjenjivao u obliku tablete od 5 mg, tablete od 0,5 mg ili oralne otopine od 0,4 mg/ml. Srednja vrijednost trajanja izloženosti u skupini koja je primala apiksaban iznosila je 331 dan.

Tablica 4: Doziranje apiksabana u ispitivanju SAXOPHONE

Raspon tjelesne težine	Raspored doziranja
6 do < 9 kg	1 mg dvaput na dan
9 do < 12 kg	1,5 mg dvaput na dan
12 do < 18 kg	2 mg dvaput na dan
18 do < 25 kg	3 mg dvaput na dan
25 do < 35 kg	4 mg dvaput na dan
≥ 35 kg	5 mg dvaput na dan

Mjera primarnog ishoda sigurnosti, kombinacija utvrđenog velikog krvarenja i klinički značajnog, ali ne velikog krvarenja definiranog prema kriterijima ISTH-a, pojavila se u 1 (0,8 %) od 126 bolesnika u skupini koja je primala apiksaban i u 3 (4,8 %) od 62 bolesnika u skupini koja je primala standardnu terapiju. Mjere sekundarnog ishoda sigurnosti, odnosno utvrđeno veliko, klinički značajno, ali ne veliko krvarenje i svi događaja krvarenja, bile su slične incidencije u obje liječene skupine. Mjera sekundarnog ishoda sigurnosti, odnosno prekid primjene lijeka zbog štetnog događaja, nepodnošljivost ili krvarenje, prijavljena je u 7 (5,6 %) ispitanika u skupini koja je primala apiksaban i u 1 (1,6 %) ispitanika u skupini koja je primala standardnu terapiju. U nijednog od bolesnika iz obje liječene skupine nije se pojavio tromboembolijski događaj. U nijednoj od liječenih skupina nije bilo smrtnih slučajeva.

Ovo ispitivanje je bilo prospektivno osmišljeno za deskriptivnu djelotvornost i sigurnost primjene zbog očekivane niske incidencije tromboembolije i događaja krvarenja u navedenoj populaciji. Zbog opažene niske incidencije tromboembolije u ovom ispitivanju nije se mogla napraviti konačna procjena odnosa rizik-korist.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja liječenja venske tromboembolije lijekom Eliquis u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije ($C_{\max}$) u pedijatrijskih bolesnika postiže približno 2 sata nakon primjene jednokratne doze.

Apsolutna bioraspoloživost apiksabana u odraslih osoba za doze do 10 mg iznosi približno 50 %. Apiksaban se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije ($C_{\max}$) postiže 3 do 4 sata nakon uzimanja tablete. Uzimanje s hranom ne utječe na AUC ni $C_{\max}$ apiksabana pri dozi od 10 mg. Apiksaban se može uzimati s hranom ili bez nje.

Kod peroralnih doza do 10 mg, apiksaban pokazuje linearnu farmakokinetiku i porast izloženosti proporcionalan dozi. Pri dozama od ≥ 25 mg apsorpcija apiksabana ograničena je razgradnjom te je i bioraspoloživost manja. Parametri izloženosti apiksabanu iskazuju nisku do umjerenu varijabilnost koja se odražava u obliku intraindividualne varijabilnosti od ~ 20 % CV odnosno interindividualne varijabilnosti od ~ 30 % CV.

Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg suspendirane u 30 ml vode, izloženost je bilo usporediva s izloženosti nakon peroralne primjene 2 cijele tablete od 5 mg. Nakon peroralne primjene 10 mg apiksabana u obliku 2 zdrobljene tablete od 5 mg s 30 g pirea od jabuka, vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a iznosile su 21 % odnosno 16 % manje, u usporedbi s primjenom 2 cijele tablete od 5 mg. Smanjenje u izloženosti ne smatra se klinički značajnim.

Nakon primjene zdrobljene tablete apiksabana od 5 mg suspendirane u 60 ml 5 %-tne otopine glukoze u vodi, te primijenjene putem nazogastrične sonde, izloženost je bila slična izloženosti uočenoj u drugim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala zdrave ispitanike koji su primili jednokratnu peroralnu dozu tablete apiksabana od 5 mg.

S obzirom na predvidljivi farmakokinetički profil apiksabana proporcionalan dozi, rezultati bioraspoloživosti iz provedenih ispitivanja primjenjivi su za manje doze apiksabana.

Distribucija

U odraslih osoba se približno 87 % apiksabana veže se za proteine u plazmi. Volumen distribucije (V_{ss}) iznosi približno 21 litru.

Nisu dostupni podaci o vezivanju apiksabana na proteine u plazmi specifičnom za pedijatrijsku populaciju.

Biotransformacija i eliminacija

Apiksaban se eliminira kroz nekoliko puteva. U odraslih osoba se približno 25 % primijenjene doze apiksabana pronađe u obliku metabolita, većinom u fecesu. Izlučivanje apiksabana putem bubrega činilo je otprilike 27 % ukupnog klirensa u odraslih osoba. U kliničkim je ispitivanjima primijećeno dodatno izlučivanje putem žuči, a u nekliničkim ispitivanjima izravno putem crijeva.

U odraslih osoba ukupni klirens apiksabana iznosi oko 3,3 l/h, a poluvijek mu je približno 12 sati. U pedijatrijskih bolesnika ukupni prividni klirens apiksabana iznosi oko 3,0 l/h.

O-demetilacija i hidroksilacija na 3-okso-piperidinilskom dijelu glavna su mjesta biotransformacije. Apiksaban se metabolizira prvenstveno putem CYP3A4/5, uz manji doprinos CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Nepromijenjeni apiksaban najvažnija je komponenta povezana s djelatnom tvari u ljudskoj plazmi, u kojoj nema aktivnih cirkulirajućih metabolita. Apiksaban je supstrat transportnih proteina: P-gp-a i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Oštećenje funkcije bubrega

U pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 2 godine teško oštećenje funkcije bubrega definira se kao procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 30 ml/min/1,73 m² tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA). U Tablici 5 u nastavku sažeto su navedene granične vrijednosti koje definiraju teško oštećenje funkcije bubrega prema spolu i postnatalnoj dobi u bolesnika mlađih od 2 godine u ispitivanju CV185325; svaka od njih odgovara vrijednosti eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA-e za bolesnike u dobi ≥ 2 godine.

Tablica 5: Granične vrijednosti eGFR-a za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325

Postnatalna dob (spol)	Referentni raspon GFR-a (ml/min/1,73 m ²)	Granična vrijednost eGFR-a za ispunjenje uvjeta*
1 tjedan (muška i ženska djeca)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 tjedana (muška i ženska djeca)	66 ± 25	≥ 12
> 8 tjedana do < 2 godine (muška i ženska djeca)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 godina (muška i ženska djeca)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 godina (muška djeca)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 godina (ženska djeca)	126 ± 22	≥ 30

*Granična vrijednost za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325, kod koje se procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) izračunavala prema pojednostavljenoj (engl. *bedside*) Schwartzovoj formuli (Schwartz, GJ i sur., CJASN 2009.). Navedena granična vrijednost predviđena protokolom odgovarala je vrijednosti eGFR-a ispod koje se smatralo da budući bolesnik ima „nedostatnu funkciju bubrega“ koja isključuje njegovo sudjelovanje u ispitivanju CV185325. Svaka granična vrijednost je definirana kao vrijednost eGFR-a < 30 % od 1 standardne devijacije (SD) ispod referentnog raspona GFR-a za dob i spol. Granične vrijednosti za bolesnike u dobi < 2 godine odgovaraju vrijednosti eGFR-a < 30 ml/min/1,73 m², konvencionalnoj definiciji teškog oštećenja funkcije bubrega u bolesnika u dobi > 2 godine

Pedijatrijski bolesnici s brzinama glomerularne filtracije ≤ 55 ml/min/1,73 m² nisu sudjelovali u ispitivanju CV185325, iako su uvjete za sudjelovanje u ispitivanju ispunjavali oni s blagim do umjerenim razinama oštećenja funkcije bubrega (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² BSA-e). Na temelju podataka prikupljenih od odraslih osoba i ograničenih podataka za sve pedijatrijske bolesnike liječene apiksabanom, nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije u odraslih osoba nije imalo utjecaja na vršne koncentracije apiksabana. Zabilježeno je povećanje izloženosti apiksabanu koje je u korelaciji sa smanjenjem bubrežne funkcije, što je utvrđeno mjerenjem klirensa kreatinina. U pojedinaca s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 51 – 80 ml/min) koncentracije apiksabana u plazmi (AUC) povećale su se za 16 %, u onih s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 – 50 ml/min) za 29 %, a u onih s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15 - 29 ml/min) za 44 % u usporedbi s pojedincima s normalnim klirensom kreatinina. Oštećenje bubrežne funkcije nije imalo primjetan učinak na odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i anti-faktor Xa aktivnosti.

U odraslih ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti, vrijednost AUC-a apiksabana povećala se za 36 % kod primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana odmah nakon hemodijalize, u usporedbi s vrijednostima opaženim u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Hemodijaliza započeta dva sata nakon primjene jednokratne doze apiksabana od 5 mg smanjila je vrijednost AUC-a apiksabana za 14 % u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti, što odgovara klirensu apiksabana kod dijalize od 18 ml/min. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predoziranja apiksabanom.

Oštećenje funkcije jetre

Apiksaban nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

U ispitivanju u odraslih osoba u kojem je uspoređivano 8 ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij A – 5 bodova (n = 6) i 6 bodova (n = 2) i 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije: Child-Pugh stadij B – 7 bodova (n = 6) i 8 bodova (n = 2) s 16 zdravih kontrolnih ispitanika, farmakokinetika i farmakodinamika jednokratne doze apiksabana od 5 mg nisu se promijenile u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije. Promjene anti-faktor Xa aktivnosti i INR-a bile su usporedive u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i zdravih ispitanika.

Spol

Nisu ispitane spolne razlike u farmakokinetičkim svojstvima u pedijatrijskih bolesnika.

U odraslih osoba je izloženost apiksabanu bila približno 18 % veća u žena nego u muškaraca.

Etničko podrijetlo i rasa

Nisu ispitane razlike u farmakokinetičkim svojstvima povezane s etničkim podrijetlom i rasom u pedijatrijskih bolesnika.

Tjelesna težina

Primjena apiksabana u pedijatrijskih bolesnika temelji se na fiksnom režimu doziranja, određenom prema razini tjelesne težine.

Kada se u odraslih osoba usporedila izloženost apiksabanu u ispitanika s tjelesnom težinom > 120 kg s onom kod ispitanika od 65 do 85 kg, bila je povezana s približno 30 % manjom izloženošću, dok je tjelesna težina < 50 kg bila povezana s približno 30 % većom izloženošću.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U odraslih osoba je farmakokinetički/farmakodinamički (FK/FD) odnos između koncentracije apiksabana u plazmi i nekoliko farmakodinamičkih mjera ishoda (anti-faktor Xa aktivnost [AXA], INR, PT, aPTT) bio procijenjen nakon primjene velikog raspona doza (0,5 – 50 mg). Slično, rezultati procjene FK/FD apiksabana u pedijatrijskih bolesnika pokazuju linearni odnos između koncentracije apiksabana i anti-FXa aktivnosti. To je konzistentno s prethodno dokazanom povezanošću u odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, toksičnosti za plodnost i embriofetalne razvojne toksičnosti te juvenilne toksičnosti.

Najvažniji učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza povezani su s farmakodinamičkom aktivnošću apiksabana na parametre zgrušavanja krvi. U ispitivanjima toksičnosti primijećeno je malo ili nikakvo povećanje sklonosti krvarenju. Ipak, budući da to može biti posljedica niže osjetljivosti životinjskih vrsta u nekliničkim ispitivanjima u usporedbi s ljudima, kod ekstrapolacije na ljude ovaj rezultat treba interpretirati uz oprez.

U mlijeku ženki štakora zabilježen je visok omjer razdiobe lijeka između mlijeka i majčine plazme (omjer za C_{max} je iznosio približno 8, dok je za AUC iznosio približno 30), vjerojatno zbog aktivnog prijenosa u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra granule

Laktoza
Celuloza, mikrokristalična (E460)
Karmelozanatrij, umrežena (E468)
Natrijev laurilsulfat (E487)
Magnezijev stearat (E470b)

Film-ovojnica

Laktoza hidrat
Hipromeloza (E464)
Titanijev dioksid (E171)
Triacetin (E1518)
Crveni željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Kada se pomiješa s vodom, mliječnom formulom ili sokom od jabuke, tekuća mješavina se mora primijeniti unutar 2 sata.

Mješavina s pireom od jabuke se mora odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica od aluminijske folije sigurna za djecu s 1 x 0,5 mg obloženom granulom.

Vrećica od aluminijske folije sigurna za djecu s 3 x 0,5 mg obloženim granulama.
Vrećica od aluminijske folije sigurna za djecu s 4 x 0,5 mg obloženim granulama.

Jedna kutija sadrži 28 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Detaljne upute za pripremu i primjenu doze mogu se pronaći u uputama za upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/691/017
EU/1/11/691/018
EU/1/11/691/019

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. svibnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. siječnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Eliquis stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati Eliquis imaju pristup/dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Kartice za bolesnika

Svi bolesnici i/ili skrbnici pedijatrijskih bolesnika koji primaju Eliquis dobit će Karticu za bolesnika (dobije se sa svakim pakiranjem lijeka).

Ključne informacije u Kartici za bolesnika:

- Znakovi i simptomi krvarenja te kada bolesnik mora potražiti pomoć zdravstvenog radnika.
- Važnost pridržavanja plana liječenja
- Nužnost da bolesnik sa sobom uvijek nosi Karticu za bolesnika
- Potreba da bolesnik obavijesti liječnika da uzima Eliquis ako se mora podvrgnuti bilo kakvom kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 2,5 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Eliquis 2,5 mg filmom obložene tablete
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta
168 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Eliquis 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 2,5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Eliquis 2,5 mg tablete
apiksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 2,5 mg (simbol)

1. NAZIV LIJEKA

Eliquis 2,5 mg tablete
apiksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

sunce kao simbol
mjesec kao simbol

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 5 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Eliquis 5 mg filmom obložene tablete
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obložena tableta
168 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Eliquis 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Eliquis 5 mg tablete
apiksaban

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA I NALJEPNICA ZA BOČICU****1. NAZIV LIJEKA**

Eliquis 0,15 mg granule u kapsulama za otvaranje
apiksaban

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula za otvaranje sadrži 0,15 mg apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u kapsulama za otvaranje
28 kapsula za otvaranje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i upute za upotrebu.
Nemojte progutati kapsulu za otvaranje. Otvorite je i pomiješajte sadržaj s tekućinom.
Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/691/016 (28 kapsula za otvaranje koje sadrže granule)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kutija: Eliquis 0,15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VREĆICU****1. NAZIV LIJEKA**

Eliquis 0,5 mg obložena granula u vrećici
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica od 0,5 mg sadrži 1 x 0,5 mg obloženu granulu apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Obložene granule u vrećici
28 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i upute za upotrebu.
Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/691/017 (28 vrećica, jedna vrećica sadrži 1 obloženu granulu)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Eliquis 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VREĆICA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Eliquis 0,5 mg obložena granula
apiksaban
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BMS/Pfizer EEIG

4. ROK VALJANOSTI

EXP

5. BROJ SERIJE

Lot

6. DRUGO

1 granula (0,5 mg)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VREĆICU****1. NAZIV LIJEKA**

Eliquis 1,5 mg obložene granule u vrećici
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica od 1,5 mg sadrži 3 x 0,5 mg obložene granule apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Obložene granule u vrećici
28 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i upute za upotrebu.
Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/691/018 (28 vrećica, jedna vrećica sadrži 3 obložene granule)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Eliquis 1,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VREĆICA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Eliquis 1,5 mg obložene granule
apiksaban
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BMS/Pfizer EEIG

4. ROK VALJANOSTI

EXP

5. BROJ SERIJE

Lot

6. DRUGO

3 granule (1,5 mg)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VREĆICU****1. NAZIV LIJEKA**

Eliquis 2 mg obložene granule u vrećici
apiksaban

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica od 2,0 mg sadrži 4 x 0,5 mg obložene granule apiksabana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Obložene granule u vrećici
28 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i upute za upotrebu.
Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/691/019 (28 vrećica, jedna vrećica sadrži 4 obložene granule)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Eliquis 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VREĆICA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Eliquis 2 mg obložene granule
apiksaban
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BMS/Pfizer EEIG

4. ROK VALJANOSTI

EXP

5. BROJ SERIJE

Lot

6. DRUGO

4 granule (2 mg)

KARTICA ZA BOLESNIKA

Eliquis (apiksaban)

Kartica za bolesnika

Ova kartica uvijek treba biti uz Vas / dijete / njegovatelja

Pokažite ovu karticu ljekarniku, stomatologu ili drugom zdravstvenom radniku prije liječenja.

Liječim se antikoagulacijskim lijekom Eliquis (apiksaban) koji sprječava zgrušavanje krvi.

Molimo Vas ispunite ovaj dio, ili zamolite liječnika da ga ispuni:

Ime i prezime:

Datum rođenja:

Indikacija:

Težina:

Doza: mg dvaput na dan

Ime i prezime liječnika:

Broj telefona liječnika:

Informacije za bolesnike / njegovatelje

- Eliquis uzimajte / dajte redovito, prema uputama. Ako propustite jutarnju dozu, uzmite / dajte je čim se sjetite ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti / dati samo tijekom iste večeri. Ne smijete uzeti / dati dvije doze sljedeće jutro, već sljedeći dan trebate nastaviti prema uobičajenom rasporedu uzimanja dvaput na dan, kako je preporučeno.
- Nemojte prestati uzimati / davati Eliquis bez razgovora s liječnikom, obzirom da imate / bolesnik ima rizik od pojave moždanog udara / krvnog ugruška ili drugih komplikacija.
- Eliquis Vam pomaže razrijediti krv. Međutim, to može povisiti rizik od krvarenja. Znakovi i simptomi krvarenja uključuju stvaranje modrica ili krvarenje ispod kože, crno obojenu stolicu, krv u mokraći, krvarenje iz nosa, omaglicu, umor, bljedilo ili slabost, iznenadnu tešku glavobolju, iskašljavanje krvi ili povraćanje krvi.
- Ako krvarenje ne prestane samo od sebe, **odmah zatražite medicinsku pomoć.**
- Ako idete / bolesnik ide na operaciju ili bilo kakvi invazivni postupak, obavijestite liječnika da uzimate / bolesnik uzima Eliquis.

{MMM YYYY}

Informacije za zdravstvene radnike

- Eliquis (apiksaban) je oralni antikoagulant, koji djeluje izravnom selektivnom inhibicijom faktora Xa.
- Eliquis može povećati rizik od krvarenja. U slučajevima jakih krvarenja, potrebno je odmah prekinuti primjenu.
- Liječenje lijekom Eliquis ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti. Kalibrirano kvantitativno određivanje sadržaja anti-faktora Xa može biti korisno u iznimnim situacijama, primjerice kod predoziranja i hitnih operacija (testovi zgrušavanja: protrombinsko vrijeme (PV), međunarodni normalizirani omjer (INR) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) se ne preporučaju) – vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka.
Dostupan je lijek za reverziju anti-faktor Xa aktivnosti apiksabana za odrasle osobe. Međutim, njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u pedijatrijskih bolesnika (pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa).

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Eliquis 2,5 mg filmom obložene tablete apiksaban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eliquis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Eliquis
3. Kako uzimati Eliquis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Eliquis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eliquis i za što se koristi

Eliquis sadrži djelatnu tvar apiksaban i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antikoagulansima. Ovaj lijek pomaže u sprječavanju stvaranja krvnih ugrušaka blokiranjem faktora Xa, koji je važna komponenta zgrušavanja krvi.

U odraslih se Eliquis koristi za:

- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka (duboke venske tromboze) nakon operacije ugradnje umjetnog zgloba kuka ili koljena. Nakon operacije na kuku ili koljenu može postojati povećan rizik od nastanka krvnih ugrušaka u venama nogu. Zbog toga noge mogu oticati, pri čemu možete ili ne morate osjećati bol. Ako krvni ugrušak iz noge dospije u pluća, može blokirati protok krvi i prouzročiti nedostatak zraka, koji može ili ne mora biti popraćen bolovima u prsima. Opisano stanje (plućna embolija) može biti opasno po život i iziskuje hitnu medicinsku pomoć.
- sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca (fibrilacija atrijsa) u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika. Krvni ugrušci mogu se odvojiti i krvotokom doći u mozak te prouzročiti moždani udar, ili u druge organe, gdje mogu ometati normalan dotok krvi u taj organ (što se naziva i sistemskom embolijom). Moždani udar može ugroziti život i stoga iziskuje hitnu medicinsku pomoć.
- liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i u krvnim žilama pluća (plućna embolija) te u sprječavanju ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

Eliquis se koristi u djece u dobi od 28 dana do manje od 18 godina za liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovne pojave krvnih ugrušaka u venama ili krvnim žilama pluća.

Za odgovarajuću preporučenu dozu određenu prema tjelesnoj težini pogledajte dio 3.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Eliquis

Nemojte uzimati Eliquis

- ako ste **alergični** na apiksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako **obilno krvarite**;
- ako imate **bolest nekog tjelesnog organa** koja povećava rizik od značajnog krvarenja (poput **aktivnog ili nedavnog vrijeda** na želucu ili crijevima, **nedavnog krvarenja u mozgu**);
- ako imate **bolest jetre** koja povećava rizik od krvarenja (jetrena koagulopatija);
- ako **uzimate lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi** (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran ili heparin), osim kod promjene liječenja antikoagulansima, za održavanje prohodnosti venskog ili arterijskog puta heparinom (koji dobivate tim putem) ili ako je cjevčica umetnuta u Vašu krvnu žilu (kateterska ablacija) radi liječenja nepravilnih otkucaja srca (aritmija).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas:

- **povećan rizik od krvarenja**, poput:
 - **poremećaja zgrušavanja**, uključujući stanja koja uzrokuju smanjenu aktivnost trombocita;
 - **vrlo visok krvni tlak** koji se liječenjem ne drži pod kontrolom;
 - ako ste stariji od 75 godina;
 - ako težite 60 kg ili manje;
- **teška bolest bubrega ili ste na dijalizi**
- **postojeće ili prijašnje jetrene tegobe**
 - Ovaj lijek će se primjenjivati uz oprez u bolesnika koji pokazuju znakove poremećaja jetrene funkcije.
- **ako Vam je u kralježnicu uvedena cjevčica (kateter) ili ste primili injekciju u kralježnicu** (za anesteziju ili ublažavanje boli), liječnik će Vam reći da uzmete ovaj lijek 5 ili više sati nakon izvlačenja katetera
- ako imate **protetski srčani zalistak**
- ako liječnik utvrdi da Vam je krvni tlak nestabilan ili je planirano drugačije liječenje ili kirurški postupak za uklanjanje krvnog ugruška iz pluća.

Budite posebno oprezni s lijekom Eliquis

- ako znate da imate bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome svog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Ako se morate podvrgnuti kirurškom zahvatu ili postupku koji može izazvati krvarenje, liječnik će možda zatražiti da nakratko prestanete uzimati ovaj lijek. Ako niste sigurni može li zahvat/postupak izazvati krvarenje, pitajte svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne preporučuje u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg.

Drugi lijekovi i Eliquis

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Eliquis, a neki drugi ih mogu umanjiti. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati Eliquis kad uzimate te lijekove i odrediti koliko Vas pažljivo treba nadzirati.

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Eliquis i povećati rizik od neželjena krvarenja:

- neki **lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija** (npr. ketokonazol itd.)
- neki **antivirusni lijekovi za liječenje HIV infekcije / SIDA-e** (npr. ritonavir)
- drugi **lijekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi** (npr. enoksaparin itd.)

- **protuupalni lijekovi ili lijekovi za ublažavanje bolova** (npr. acetilsalicilna kiselina ili naproksen). Povećan rizik od krvarenja postoji osobito ako ste stariji od 75 godina i uzimate acetilsalicilatnu kiselinu.
- **lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka ili srčanih tegoba** (npr. diltiazem)
- **lijekovi za liječenje depresije** koji se nazivaju **inhibitorima ponovne pohrane serotonina ili inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina**

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Eliquis u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka:

- **lijekovi koji sprječavaju epilepsiju ili epileptičke napadaje** (npr. fenitoin itd.)
- **gospina trava** (biljni pripravak koji se koristi kod depresije)
- **lijekovi za liječenje tuberkuloze ili drugih infekcija** (npr. rifampicin)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Učinci lijeka Eliquis na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati. Ne smijete uzimati ovaj lijek ako ste trudni. Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, **odmah se javite svom liječniku.**

Nije poznato izlučuje li se Eliquis u majčino mlijeko. Dok dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Preporučit će Vam da prestanete dojiti ili da prestanete/ne počinjete uzimati ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Eliquis ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Eliquis

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Doza

Tabletu progutajte s vodom. Eliquis se može uzimati s hranom ili bez nje.

Pokušajte tablete uzimati svaki dan u isto vrijeme kako biste postigli najbolji učinak liječenja.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte s liječnikom o drugim načinima uzimanja Eliquisa. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili 5 %-tnom otopinom glukoze u vodi ili sa sokom od jabuke ili s pireom od jabuke neposredno prije uzimanja.

Upute za drobljenje:

- Zdrobite tablete pomoću tučka i mužara.
- Pažljivo prenesite sav prašak u odgovarajuću posudu, a zatim pomiješajte prašak s malo, npr. 30 ml (2 žlice) vode ili jedne od drugih prethodno navedenih tekućina kako biste izradili mješavinu.
- Progutajte mješavinu.
- Isperite tučak i mužar koji ste koristili za drobljenje tablete te posudu s malo vode ili jedne od drugih tekućina (npr. 30 ml) te progutajte tu tekućinu.

Ako je potrebno, liječnik Vam može dati zdrobljene tablete Eliquis pomiješane s 60 ml vode ili 5 %-tne otopine glukoze u vodi putem nazogastrične sonde.

Uzimajte Eliquis prema preporuci liječnika za:

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka nakon operacije ugradnje umjetnog zgloba kuka ili koljena.
Preporučena doza je jedna Eliquis 2,5 mg tableta dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Prvu tabletu trebate uzeti 12 do 24 sata nakon operacije.

Ako ste imali veliku operaciju na **kuku**, tablete ćete obično uzimati 32 do 38 dana.

Ako ste imali veliku operaciju na **koljenu**, tablete ćete obično uzimati 10 do 14 dana.

Sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika.

Preporučena doza je jedna Eliquis **5 mg** tableta dvaput na dan.

Preporučena doza je jedna Eliquis **2,5 mg** tableta dvaput na dan ako:

- imate **značajno smanjenu bubrežnu funkciju**
- **se dvije ili više od sljedećih tvrdnja odnose na Vas:**
 - Vaši krvni nalazi ukazuju na slabu bubrežnu funkciju (vrijednost kreatinina u serumu je 1,5 mg/dl (133 mikromola/l) ili više)
 - imate 80 godina ili više
 - težite 60 kg ili manje.

Preporučena doza je jedna tableta dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer. Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti liječenje.

Za liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu i krvnih ugrušaka u krvnim žilama pluća

Preporučena doza je **dvije tablete** lijeka Eliquis **5 mg** dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, primjerice, dvije ujutro i dvije navečer.

Nakon 7 dana, preporučena doza je **jedna tableta** lijeka Eliquis **5 mg** dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Za sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka nakon dovršetka 6-mjesečnog liječenja

Preporučena doza je jedna tableta lijeka Eliquis **2,5 mg** dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti liječenje.

Primjena u djece i adolescenata

Za liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u venama ili krvnim žilama Vaših pluća.

Uvijek uzimajte ili dajte djetetu ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš ili djetetov liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim ili djetetovim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Pokušajte uzimati ili davati dozu svaki dan u isto vrijeme kako biste postigli najbolji učinak liječenja.

Doza lijeka Eliquis ovisi o tjelesnoj težini i izračunat će je liječnik.

Preporučena doza za djecu i adolescente tjelesne težine od najmanje 35 kg je **četiri tablete** lijeka Eliquis od **2,5 mg** dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, primjerice, četiri ujutro i četiri navečer.

Nakon 7 dana, preporučena doza su **dvije tablete** lijeka Eliquis od **2,5 mg** dvaput na dan, primjerice, dvije ujutro i dvije navečer.

Za roditelje ili njegovatelje: potrebno je nadzirati dijete kako biste bili sigurni da je uzelo punu dozu.

Važno je obavljati posjete liječniku prema rasporedu, jer će se doza možda trebati prilagođavati kako se mijenja tjelesna težina.

Liječnik Vam može promijeniti liječenje antikoagulansima na sljedeći način:

- *Prelazak s lijeka Eliquis na antikoagulanse*
Prestanite uzimati Eliquis. Počnite liječenje antikoagulansom (na primjer heparinom) u vrijeme kad biste uzeli sljedeću tabletu.
- *Prelazak s antikoagulansa na Eliquis*
Prestanite uzimati antikoagulans. Počnite liječenje lijekom Eliquis u vrijeme kad biste uzeli sljedeću dozu antikoagulansa, a zatim nastavite prema predviđenom rasporedu.
- *Prelazak s liječenja antikoagulansom koji sadrži antagonist vitamina K (npr. varfarin) na Eliquis*
Prestanite uzimati lijek koji sadrži antagonist vitamina K. Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu i reći kada trebate početi uzimati Eliquis.
- *Prelazak s lijeka Eliquis na antikoagulans koji sadrži antagonist vitamina K (npr. varfarin)*
Ako Vam liječnik kaže da morate početi uzimati lijek koji sadrži antagonist vitamina K, nastavite uzimati Eliquis još barem 2 dana nakon prve doze lijeka s antagonistom vitamina K. Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu i reći kada trebate prestati uzimati Eliquis.

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Ako Vam je potrebno normalizirati poremećene otkucaje srca postupkom koji se naziva kardioverzija, uzimajte ovaj lijek u razmacima koje je odredio liječnik kako biste spriječili stvaranje krvnih ugrušaka u krvnim žilama u mozgu i drugim krvnim žilama u tijelu.

Ako uzmete više lijeka Eliquis nego što ste trebali

Ako ste uzeli više od propisane doze ovog lijeka, **odmah se obratite svom liječniku**. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, čak i ako u njemu nema više nijedne tablete.

Ako uzmete više lijeka Eliquis nego što ste trebali, može postojati povećan rizik od krvarenja. Ako dođe do krvarenja, možda će biti potreban kirurški zahvat, transfuzija krvi ili druge vrste liječenja kojima se može poništiti blokirajući učinak lijeka Eliquis na faktor Xa.

Ako ste zaboravili uzeti Eliquis

- Ako propustite jutarnju dozu, uzmite ju čim se sjetite ili zajedno s večernjom dozom.
- Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri. Ne smijete uzeti dvije doze sljedeće jutro, već sljedeći dan trebate nastaviti prema uobičajenom rasporedu uzimanja dvaput na dan, kako je preporučeno.

Ako niste sigurni što učiniti ili ako ste propustili više od jedne doze, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako prestanete uzimati Eliquis

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom zbog mogućeg povišenja rizika od nastanka krvnog ugruška u slučaju preranog prekidanja liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Eliquis se može propisati za tri različita zdravstvena stanja. Poznate nuspojave i njihova učestalost mogu biti različite za svako od tih stanja, pa se u nastavku navode odvojeno za svako pojedinačno stanje. Za ta je stanja najčešća nuspojava ovog lijeka krvarenje, koje može ugroziti život i stoga iziskuje hitnu medicinsku pomoć.

Sljedeće nuspojave mogu nastupiti ako Eliquis uzimate za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka nakon operacije ugradnje umjetnog zgloba kuka ili koljena.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Anemija koja može izazvati umor ili bljedoću
- Krvarenje koje uključuje:
 - nastanak modrica i oticanje
- Mučnina.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Smanjen broj trombocita u krvi (može utjecati na zgrušavanje)
- Krvarenje:
 - nakon operacije, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
 - u želucu, crijevima ili svijetla/crvena krv u stolici
 - krv u mokraći
 - iz nosa
 - iz vagine
- Nizak krvni tlak zbog kojega možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili Vam srce može početi ubrzano kucati
- Krvna slika može pokazati:
 - poremećaj jetrene funkcije
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti bilirubina, koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica i zbog kojeg koža i oči mogu poprimiti žutu boju.
- Svrbež.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. **Morate se odmah javiti svom liječniku** ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.
- Krvarenje:
 - u mišiću
 - u očima
 - iz desni i krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - iz završnog dijela debelog crijeva
- Gubitak dlaka.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Krvarenje:
 - u mozgu ili kralježnici
 - u plućima ili grlu
 - u ustima
 - u trbuh ili u prostor iza trbušne šupljine
 - iz hemoroida
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*)
- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih,

- crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica.
- Krvarenje u bubregu, ponekad uz prisutnost krvi u mokraći, što dovodi do nemogućnosti pravilnog rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa).

Sljedeće nuspojave mogu se pojaviti ako se Eliquis uzima za sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca kod kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvarenje, uključujući:
 - u očima
 - u želucu ili crijevima
 - iz završnog dijela debelog crijeva
 - krv u mokraći
 - iz nosa
 - iz desni
 - nastanak modrica i oticanje
- Anemija koja može izazvati umor ili bljedoću
- Nizak krvni tlak zbog kojega možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili Vam srce može početi ubrzano kucati
- Mučnina
- Krvna slika koja može pokazati:
 - povišenje gama-glutamyltransferaze (GGT-a).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Krvarenje:
 - u mozgu ili kralježnici
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - u trbuhu ili iz vagine
 - svijetla/crvena krv u stolici
 - krvarenje nakon operacije, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
 - iz hemoroida
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
- Smanjen broj trombocita u krvi (može utjecati na zgrušavanje)
- Krvna slika može pokazati:
 - poremećaj jetrene funkcije
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti bilirubina, koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica i zbog kojeg koža i oči mogu poprimiti žutu boju
- Kožni osip
- Svrbež
- Gubitak dlaka
- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. **Morate se odmah javiti svom liječniku** ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Krvarenje:
 - u plućima ili grlu
 - u prostoru iza trbušne šupljine
 - u mišić.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (multiformni eritem).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica
- Krvarenje u bubregu, ponekad uz prisutnost krvi u mokraći, što dovodi do nemogućnosti pravilnog rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa).

Sljedeće nuspojave mogu nastupiti ako Eliquis uzimate za liječenje ili sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u venama nogu i krvnih ugrušaka u krvnim žilama pluća.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvarenje koje uključuje:
 - iz nosa
 - iz desni
 - krv u mokraći
 - nastanak modrica i oticanje
 - u želucu, crijevima, iz završnog dijela debelog crijeva
 - u ustima
 - iz vagine
- Anemija koja može izazvati umor ili bljedoću
- Smanjen broj trombocita u krvi (može utjecati na zgrušavanje)
- Mučnina
- Kožni osip
- Krvna slika može pokazati:
 - povišenje gama-glutamilttransferaze (GGT-a) ili alanin aminotransferaze (ALT-a).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Nizak krvni tlak zbog kojega možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili Vam srce može početi ubrzano kucati
- Krvarenje:
 - u očima
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - svijetla/crvena krv u stolici
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
 - krvarenje nakon operacije, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
 - iz hemoroida
 - u mišić
- Svrbež
- Gubitak dlaka
- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. Morate se odmah javiti svom liječniku ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.
- Krvna slika može pokazati:
 - poremećaj jetrene funkcije
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti bilirubina, koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica i zbog kojeg koža i oči mogu poprimiti žutu boju.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Krvarenje:
 - u mozgu ili kralježnici
 - u plućima.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Krvarenje:
 - u trbuh ili u prostor iza trbušne šupljine

- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (multiformni eritem).
- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica.
- Krvarenje u bubregu, ponekad uz prisutnost krvi u mokraći, što dovodi do nemogućnosti pravilnog rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Odmah obavijestite djetetovog liječnika ako primijetite neki od sljedećih simptoma;

- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. Učestalost ovih nuspojava je česta (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).

Općenito su nuspojave opažene u djece i adolescenata liječenih lijekom Eliquis bile sličnog tipa kao one opažene u odraslih osoba te su prvenstveno bile blage do umjerene težine. Nuspojave češće opažene u djece i adolescenata bile su krvarenje iz nosa i neuobičajeno krvarenje iz vagine (rodnice).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Krvarenje koje uključuje:
 - krvarenje iz vagine
 - krvarenje iz nosa.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvarenje koje uključuje:
 - krvarenje iz desni
 - krv u mokraći
 - nastanak modrica i oticanje
 - krvarenje iz crijeva ili rektuma
 - svijetlu/crvenu krv u stolici
 - krvarenje nakon kirurškog zahvata, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
- Gubitak dlaka
- Anemija koja može uzrokovati umor ili blijedilo
- Smanjen broj trombocita u krvi djeteta (što može utjecati na zgrušavanje)
- Mučnina
- Kožni osip
- Svrbež
- Nizak krvni tlak zbog kojega dijete može imati osjećaj da će se onesvijestiti ili mu srce može početi ubrzano kucati
- Krvne pretrage mogu pokazati:
 - poremećaj jetrene funkcije
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Krvarenje:
 - u trbuh ili prostor iza trbušne šupljine
 - u želudac
 - u očima
 - u ustima
 - iz hemoroida
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - u mozgu ili u kralježnici
 - u plućima
 - u mišiću
- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (multiformni eritem)

- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica
- Krvne pretrage mogu pokazati:
 - povišene vrijednosti gama-glutamyltransferaze (GGT)
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
- Krvarenje u bubregu, ponekad uz prisutnost krvi u mokraći, što dovodi do nemogućnosti pravilnog rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Eliquis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eliquis sadrži

- Djelatna tvar je apiksaban. Jedna tableta sadrži 2,5 mg apiksabana.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: laktoza (pogledajte dio 2. „Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij“), mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2. „Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij“), natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat (E470b);
 - Film ovojnica: laktoza hidrat (pogledajte dio 2. „Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij“), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin, žuti željezov oksid (E172).

Kako Eliquis izgleda i sadržaj pakiranja

Okrugle filmom obložene tablete (promjera 6 mm) žute boje s oznakom „893“ s jedne i „2½“ s druge strane.

- Isporučuju se u blisterima u kutijama s 10, 20, 60, 168 i 200 filmom obloženih tableta.
- Dostupni su blisteri s jediničnim dozama s 60x1 i 100x1 filmom obloženom tabletom za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kartica za bolesnika: rukovanje informacijama

U pakiranju lijeka Eliquis, zajedno s uputom o lijeku, nalazi se Kartica za bolesnika ili će Vam liječnik dati sličnu karticu.

Kartica za bolesnika navodi informacije koje će Vama biti korisne a druge liječnike će upozoriti da uzimate Eliquis. **Karticu trebate uvijek imati sa sobom.**

1. Uzmite karticu.
2. Izdvojite karticu na Vašem jeziku (radnju olakšavaju probušeni rubovi).
3. Ispunite sljedeće dijelove ili zamolite liječnika da to učini:
 - Ime i prezime:
 - Datum rođenja:
 - Indikacija:
 - Doza:mg dvaput na dan
 - Ime i prezime liječnika:
 - Telefonski broj liječnika:
4. Presavijte karticu i nosite je uvijek sa sobom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Proizvođač

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel.: +420 283 004 111

Medical.information@pfizer.com**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

medwiss.info@bms.com**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com**Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com**România**

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Eliquis 5 mg filmom obložene tablete apiksaban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eliquis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Eliquis
3. Kako uzimati Eliquis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Eliquis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eliquis i za što se koristi

Eliquis sadrži djelatnu tvar apiksaban i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antikoagulansima. Ovaj lijek pomaže u sprječavanju stvaranja krvnih ugrušaka blokiranjem faktora Xa, koji je važna komponenta zgrušavanja krvi.

U odraslih se Eliquis koristi:

- za sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca (fibrilacija atrijsa) u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika. Krvni ugrušci mogu se odvojiti i krvotokom doći u mozak te prouzročiti moždani udar ili u druge organe gdje mogu ometati normalan dotok krvi u taj organ (što se naziva i sistemskom embolijom). Moždani udar može ugroziti život i stoga iziskuje hitnu medicinsku pomoć
- u liječenju krvnih ugrušaka u venama nogu (duboka venska tromboza) i u krvnim žilama pluća (plućna embolija) te u sprječavanju ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u krvnim žilama nogu i/ili pluća.

Eliquis se koristi u djece u dobi od 28 dana do manje od 18 godina za liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovne pojave krvnih ugrušaka u venama ili krvnim žilama pluća.

Za odgovarajuću preporučenu dozu određenu prema tjelesnoj težini pogledajte dio 3.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Eliquis

Nemojte uzimati Eliquis

- **ako ste alergični** na apiksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako obilno krvarite**
- **ako imate bolest nekog tjelesnog organa** koja povećava rizik od značajnog krvarenja (poput **aktivnog ili nedavnog vrieda** na želucu ili crijevima, **nedavnog krvarenja u mozgu**)
- **ako imate bolest jetre** koja povećava rizik od krvarenja (jetrena koagulopatija)

- ako **uzimate lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi** (npr., varfarin, rivaroksaban, dabigatran ili heparin), osim kod promjene liječenja antikoagulansima, za održavanje prohodnosti venskog ili arterijskog puta heparinom (koji dobivate tim putem) ili ako je cjevčica umetnuta u Vašu krvnu žilu (kateterska ablacija) radi liječenja nepravilnih otkucaja srca (aritmija).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete ovaj lijek ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas:

- **povećan rizik od krvarenja**, poput:
 - **poremećaja zgrušavanja**, uključujući stanja koja uzrokuju smanjenu aktivnost trombocita
 - **vrlo visok krvni tlak** koji se liječenjem ne drži pod kontrolom
 - ako ste stariji od 75 godina
 - ako težite 60 kg ili manje
- **teška bolest bubrega ili ste na dijalizi**
- **postojeće ili prijašnje jetrene tegobe**
 - Ovaj lijek će se primjenjivati uz oprez u bolesnika koji pokazuju znakove poremećaja jetrene funkcije
- **ako Vam je u kralježnicu uvedena cjevčica (kateter) ili ste primili injekciju u kralježnicu** (za anesteziju ili ublažavanje boli), liječnik će Vam reći da uzmete ovaj lijek 5 ili više sati nakon izvlačenja katetera
- ako imate **protetski srčani zalistak**
- ako liječnik utvrdi da Vam je krvni tlak nestabilan ili je planirano drugačije liječenje ili kirurški postupak za uklanjanje krvnog ugruška iz pluća.

Budite posebno oprezni s lijekom Eliquis

- ako znate da imate bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome svog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Ako se morate podvrgnuti kirurškom zahvatu ili postupku koji može izazvati krvarenje, liječnik će možda zatražiti da nakratko prestanete uzimati ovaj lijek. Ako niste sigurni može li zahvat/postupak izazvati krvarenje, pitajte svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne preporučuje u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg.

Drugi lijekovi i Eliquis

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Eliquis, a neki drugi ih mogu umanjiti. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati Eliquis kad uzimate te lijekove i odrediti koliko Vas pažljivo treba nadzirati.

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Eliquis i povećati rizik od neželjena krvarenja:

- neki **lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija** (npr. ketokonazol itd.)
- neki **antivirusni lijekovi za liječenje HIV infekcije / SIDA-e** (npr. ritonavir)
- drugi **lijekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi** (npr. enoksaparin itd.)
- **protuupalni lijekovi ili lijekovi za ublažavanje bolova** (npr. acetilsalicilatna kiselina ili naproksen). Povećan rizik od krvarenja postoji osobito ako ste stariji od 75 godina i uzimate acetilsalicilatnu kiselinu.
- **lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka ili srčanih tegoba** (npr. diltiazem)
- **lijekovi za liječenje depresije** koji se nazivaju **inhibitorima ponovne pohrane serotonina ili inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina**

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Eliquis u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka:

- **lijekovi koji sprječavaju epilepsiju ili epileptičke napadaje** (npr. fenitoin itd.)
- **gospina trava** (biljni pripravak koji se koristi kod depresije)
- **lijekovi za liječenje tuberkuloze ili drugih infekcija** (npr. rifampicin)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Učinci lijeka Eliquis na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati. Ne smijete uzimati ovaj lijek ako ste trudni. Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, **odmah se javite svom liječniku.**

Nije poznato izlučuje li se Eliquis u majčino mlijeko. Dok dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Preporučit će Vam da prestanete dojiti ili da prestanete/ne počinjete uzimati ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Eliquis ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Eliquis

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Doza

Tabletu progutajte s vodom. Eliquis se može uzimati s hranom ili bez nje.

Pokušajte tablete uzimati svaki dan u isto vrijeme kako biste postigli najbolji učinak liječenja.

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte s liječnikom o drugim načinima uzimanja Eliquisa. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili 5 %-tnom otopinom glukoze u vodi ili sa sokom od jabuke ili s pireom od jabuke neposredno prije uzimanja.

Upute za drobljenje:

- Zdrobite tablete pomoću tučaka i mužara.
- Pažljivo prenesite sav prašak u odgovarajuću posudu, a zatim pomiješajte prašak s malo, npr. 30 ml (2 žlice) vode ili jedne od drugih prethodno navedenih tekućina kako biste izradili mješavinu.
- Progutajte mješavinu.
- Isperite tučak i mužar koji ste koristili za drobljenje tablete te posudu s malo vode ili jedne od drugih tekućina (npr. 30 ml) te progutajte tu tekućinu.

Ako je potrebno, liječnik vam može dati zdrobljene tablete Eliquis pomiješane s 60 ml vode ili 5 %-tne otopine glukoze u vodi putem nazogastrične sonde.

Uzimajte Eliquis prema preporuci liječnika za:

Sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika.

Preporučena doza je jedna Eliquis **5 mg** tableta dvaput na dan.

Preporučena doza je jedna Eliquis **2,5 mg** tableta dvaput na dan ako:

- imate **značajno smanjenu bubrežnu funkciju**
- **se dvije ili više od sljedećih tvrdnja odnose na Vas:**
 - Vaši krvni nalazi ukazuju na slabu bubrežnu funkciju (vrijednost kreatinina u serumu je 1,5 mg/dl (133 mikromola/l) ili više)
 - imate 80 godina ili više
 - težite 60 kg ili manje.

Preporučena doza je jedna tableta dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.
Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti liječenje.

Za liječenje krvnih ugrušaka u venama nogu i krvnih ugrušaka u krvnim žilama pluća

Preporučena doza je **dvije tablete** lijeka Eliquis **5 mg** dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, primjerice, dvije ujutro i dvije navečer.
Nakon 7 dana, preporučena doza je **jedna tableta** lijeka Eliquis **5 mg** dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Za sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka nakon dovršetka 6-mjesečnog liječenja

Preporučena doza je jedna tableta lijeka Eliquis **2,5 mg** dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.
Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo morate nastaviti liječenje.

Primjena u djece i adolescenata

Za liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u venama ili krvnim žilama Vaših pluća.

Uvijek uzimajte ili dajte djetetu ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš ili djetetov liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim ili djetetovim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Pokušajte uzimati ili davati dozu svaki dan u isto vrijeme kako biste postigli najbolji učinak liječenja.

Doza lijeka Eliquis ovisi o tjelesnoj težini i izračunat će je liječnik.
Preporučena doza za djecu i adolescente tjelesne težine od najmanje 35 kg su **dvije tablete** lijeka Eliquis od **5 mg** dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, primjerice, dvije ujutro i dvije navečer.
Nakon 7 dana, preporučena doza je **jedna tableta** lijeka Eliquis od **5 mg** dvaput na dan, primjerice, jedna ujutro i jedna navečer.

Za roditelje ili njegovatelje: potrebno je nadzirati dijete kako biste bili sigurni da je uzelo punu dozu.

Važno je obavljati posjete liječniku prema rasporedu, jer će se doza možda trebati prilagođavati kako se mijenja tjelesna težina.

Liječnik Vam može promijeniti liječenje antikoagulansima na sljedeći način:

- *Prelazak s lijeka Eliquis na antikoagulanse*
Prestanite uzimati Eliquis. Počnite liječenje antikoagulansom (na primjer heparinom) u vrijeme kad biste uzeli sljedeću tabletu lijeka Eliquis.
- *Prelazak s antikoagulanse na Eliquis*
Prestanite uzimati antikoagulanse. Počnite liječenje lijekom Eliquis u vrijeme kad biste uzeli sljedeću dozu antikoagulanse, a zatim nastavite prema predviđenom rasporedu.

- *Prelazak s liječenja antikoagulansom koji sadrži antagonist vitamina K (npr. varfarin) na Eliquis*
Prestanite uzimati lijek koji sadrži antagonist vitamina K. Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu i reći kada trebate početi uzimati Eliquis.
- *Prelazak s lijeka Eliquis na antikoagulans koji sadrži antagonist vitamina K (npr. varfarin)*
Ako Vam liječnik kaže da morate početi uzimati lijek koji sadrži antagonist vitamina K, nastavite uzimati Eliquis još barem 2 dana nakon prve doze lijeka s antagonistom vitamina K. Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu i reći kada trebate prestati uzimati Eliquis.

Bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Ako Vam je potrebno normalizirati poremećene otkucaje srca postupkom koji se naziva kardioverzija, uzimajte ovaj lijek u razmacima koje je odredio liječnik kako biste spriječili stvaranje krvnih ugrušaka u krvnim žilama u mozgu i drugim krvnim žilama u tijelu.

Ako uzmete više lijeka Eliquis nego što ste trebali

Ako ste uzeli više od propisane doze lijeka Eliquis, **odmah se obratite svom liječniku**. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, čak i ako u njemu nema više nijedne tablete.

Ako uzmete više lijeka Eliquis nego što ste trebali, može postojati povećan rizik od krvarenja. Ako dođe do krvarenja, možda će biti potreban kirurški zahvat, transfuzija krvi ili druge vrste liječenja kojima se može poništiti blokirajući učinak lijeka Eliquis na faktor Xa.

Ako zaboravite uzeti Eliquis

- Ako propustite jutarnju dozu, uzmite ju čim se sjetite ili zajedno s večernjom dozom.
- Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri. Ne smijete uzeti dvije doze sljedeće jutro, već sljedeći dan trebate nastaviti prema uobičajenom rasporedu uzimanja dvaput na dan, kako je preporučeno.

Ako niste sigurni što učiniti ili ako ste propustili više od jedne doze, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako prestanete uzimati Eliquis

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom zbog mogućeg povišenja rizika od nastanka krvnog ugruška u slučaju preranog prekidanja liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Eliquis se može davati za različita medicinska stanja. Za ta medicinska stanja, najčešća opća nuspojava ovog lijeka je krvarenje, koje može ugroziti život i iziskuje hitnu medicinsku pomoć.

Sljedeće nuspojave mogu nastupiti ako Eliquis uzimate za sprječavanje nastanka krvnog ugruška u srcu u bolesnika s nepravilnim otkucajima srca u kojih postoji još barem jedan dodatan čimbenik rizika.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvarenje koje uključuje:
 - u oči
 - u želucu ili crijevima
 - iz završnog dijela debelog crijeva
 - krv u mokraći
 - iz nosa
 - iz desni
 - nastanak modrica i oticanje
- Anemija koja može izazvati umor ili bljedocu
- Nizak krvni tlak zbog kojeg možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili Vam srce može početi ubrzano kucati
- Mučnina
- Krvna slika može pokazati:
 - povišenje gama-glutamyltransferaze (GGT-a).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Krvarenje:
 - u mozgu ili kralježnici
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - u trbuh ili iz vagine
 - svijetla/crvena krv u stolici
 - krvarenje nakon operacije, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
 - iz hemoroida
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
- Smanjen broj trombocita u krvi (može utjecati na zgrušavanje)
- Krvna slika može pokazati:
 - poremećaj funkcije jetre
 - poremećaj vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti bilirubina, koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica i zbog kojeg koža i oči mogu poprimiti žutu boju
- Kožni osip
- Svrbež
- Gubitak dlaka
- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. Morate se odmah javiti svom liječniku ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Krvarenje:
 - u plućima ili grlu
 - u prostor iza trbušne šupljine
 - u mišić.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (multiformni eritem).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica.
- Krvarenje u bubregu, ponekad uz prisutnost krvi u mokraći, što dovodi do nemogućnosti pravilnog rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa).

Sljedeće nuspojave mogu nastupiti ako Eliquis uzimate za liječenje ili sprječavanje ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u venama nogu i krvnih ugrušaka u krvnim žilama pluća.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvarenje koje uključuje:
 - iz nosa
 - iz desni
 - krv u mokraći
 - nastanak modrica i oticanje
 - u želucu, crijevima, iz završnog dijela debelog crijeva
 - u ustima
 - iz vagine
- Anemija koja može izazvati umor ili bljedocu
- Smanjen broj trombocita u krvi (može utjecati na zgrušavanje)
- Mučnina
- Kožni osip
- Krvna slika može pokazati:
 - povišenje gama-glutamiltransferaze (GGT-a) i alanin aminotransferaze (ALT-a).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Nizak krvni tlak zbog kojega možete imati osjećaj da ćete se onesvijestiti ili Vam srce može početi ubrzano kucati
- Krvarenje:
 - u očima
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - svijetla/crvena krv u stolici
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
 - krvarenje nakon operacije, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
 - iz hemoroida
 - u mišić
- Svrbež
- Gubitak dlaka
- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. **Morate se odmah javiti svom liječniku** ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.
- Krvna slika može pokazati:
 - poremećaj jetrene funkcije
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti bilirubina, koji nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica i zbog kojeg koža i oči mogu poprimiti žutu boju.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Krvarenje:
 - u mozgu ili kralježnici
 - u plućima.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Krvarenje:
 - u trbuh ili u prostor iza trbušne šupljine
- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (multiformni eritem).
- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica.
- Krvarenje u bubregu, ponekad uz prisutnost krvi u mokraći, što dovodi do nemogućnosti pravilnog rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Odmah obavijestite djetetovog liječnika ako primijetite neki od sljedećih simptoma;

- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. Učestalost ovih nuspojava je česta (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).

Općenito su nuspojave opažene u djece i adolescenata liječenih lijekom Eliquis bile sličnog tipa kao one opažene u odraslih osoba te su prvenstveno bile blage do umjerene težine. Nuspojave češće opažene u djece i adolescenata bile su krvarenje iz nosa i neuobičajeno krvarenje iz vagine (rodnice).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Krvarenje koje uključuje:
 - krvarenje iz vagine
 - krvarenje iz nosa.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Krvarenje koje uključuje:
 - krvarenje iz desni
 - krv u mokraći
 - nastanak modrica i oticanje
 - krvarenje iz crijeva ili rektuma
 - svijetlu/crvenu krv u stolici
 - krvarenje nakon kirurškog zahvata, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
- Gubitak dlaka
- Anemija koja može uzrokovati umor ili blijedilo
- Smanjen broj trombocita u krvi djeteta (što može utjecati na zgrušavanje)
- Mučnina
- Kožni osip
- Svrbež
- Nizak krvni tlak zbog kojega dijete može imati osjećaj da će se onesvijestiti ili mu srce može početi ubrzano kucati
- Krvne pretrage mogu pokazati:
 - poremećaj jetrene funkcije
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Krvarenje:
 - u trbuh ili prostor iza trbušne šupljine
 - u želudac
 - u očima
 - u ustima
 - iz hemoroida
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - u mozgu ili u kralježnici
 - u plućima
 - u mišiću
- Kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (multiformni eritem)
- Upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica.
- Krvne pretrage mogu pokazati:
 - povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT)
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći.
- Krvarenje u bubregu, ponekad uz prisutnost krvi u mokraći, što dovodi do nemogućnosti pravilnog rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Eliquis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eliquis sadrži

- Djelatna tvar je apiksaban. Jedna tableta sadrži 5 mg apiksabana.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: **laktoza** (pogledajte dio 2. „Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij“), mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2. „Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij“), natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat (E470b);
 - Film ovojnice: **laktoza hidrat** (pogledajte dio 2. „Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij“), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin, crveni željezov oksid (E172).

Kako Eliquis izgleda i sadržaj pakiranja

Ovalne (10 mm x 5 mm) filmom obložene tablete ružičaste boje s oznakom „894“ s jedne i „5“ s druge strane.

- Isporučuju se u blisterima u kutijama s 14, 20, 28, 56, 60, 168 i 200 filmom obloženih tableta.
- Dostupni su blisteri s jediničnim dozama s 100x1 filmom obloženom tabletom za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kartica za bolesnika: rukovanje informacijama

U pakiranju lijeka Eliquis zajedno s uputom o lijeku nalazi se Kartica za bolesnika ili će Vam liječnik dati sličnu karticu.

Kartica za bolesnika navodi informacije koje će Vama biti korisne, a druge liječnike će upozoriti da uzimate Eliquis. **Karticu trebate uvijek imati sa sobom.**

1. Uzmite karticu.
2. Izdvojite karticu na Vašem jeziku (radnju olakšavaju probušeni rubovi).

3. Ispunite sljedeće dijelove ili zamolite liječnika da to učini:
- Ime i prezime:
 - Datum rođenja:
 - Indikacija:
 - Doza:mg dvaput na dan
 - Ime i prezime liječnika:
 - Telefonski broj liječnika:
4. Presavijte karticu i nosite je uvijek sa sobom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Proizvođač

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italija

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel.: +420 283 004 111

Medical.information@pfizer.com**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

medwiss.info@bms.com**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com**Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com**România**

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Eliquis 0,15 mg granule u kapsulama za otvaranje apiksaban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke. Ova uputa je napisana za bolesnike („Vas“) i roditelja ili njegovatelja koji će davati ovaj lijek djetetu.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eliquis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete davati Eliquis
3. Kako davati Eliquis
4. Moguće nuspojave
5. Kako se čuva Eliquis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eliquis i za što se koristi

Eliquis sadrži djelatnu tvar apiksaban i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antikoagulansima. Ovaj lijek pomaže u sprječavanju stvaranja krvnih ugrušaka blokiranjem faktora Xa, koji je važna komponenta zgrušavanja krvi.

Eliquis se koristi u djece u dobi od 28 dana do manje od 18 godina za liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovne pojave krvnih ugrušaka u venama ili krvnim žilama pluća.

Za odgovarajuću preporučenu dozu određenu prema tjelesnoj težini pogledajte dio 3.

2. Što morate znati prije nego počnete davati Eliquis

Nemojte davati Eliquis

- **ako je dijete alergično** na apiksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- **ako dijete prekomjerno krvari,**
- ako dijete ima **bolest nekog tjelesnog organa** koja povećava rizik od ozbiljnog krvarenja (kao što je **aktivni ili nedavni čir** na želucu ili crijevima, **nedavno krvarenje u mozgu**),
- ako dijete ima **bolest jetre** koja povećava rizik od krvarenja (jetrena koagulopatija),
- **ako dijete uzima lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi** (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran ili heparin), osim u slučaju promjene liječenja antikoagulansima, za održavanje prohodnosti venskog ili arterijskog puta heparinom (koji dijete dobiva tim putem) ili ako ima umetnutu cjevčicu u krvnu žilu (kateterska ablacija) radi liječenja nepravilnih otkucaja srca (aritmija).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego date ovaj lijek ako se nešto od sljedećeg odnosi na dijete:

- **povećan rizik od krvarenja**, poput:
 - **poremećaja zgrušavanja**, uključujući stanja koja uzrokuju smanjenu aktivnost trombocita,
 - **vrlo visokog krvnog tlaka** koji se liječenjem ne drži pod kontrolom,

- **teška bolest bubrega ili ako je dijete na dijalizi,**
- **postojeće ili prijašnje jetrene tegobe,**
 - Ovaj lijek će se primjenjivati uz oprez u bolesnika koji pokazuju znakove poremećaja jetrene funkcije.
- **cjevčica (kateter) uvedena u kralježnicu ili injekcija primljena u kralježnicu** (za anesteziju ili ublažavanje boli), djetetov liječnik će Vam reći da date ovaj lijek 5 ili više sati nakon izvlačenja katetera,
- ako dijete ima umjetni **srčani zalistak,**
- ako djetetov liječnik utvrdi da je krvni tlak djeteta nestabilan ili je planirano drugačije liječenje ili kirurški postupak za uklanjanje krvnog ugruška iz djetetovih pluća.

Budite posebno oprezni s lijekom Eliquis

- ako znate da dijete ima bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome djetetovog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Ako se dijete mora podvrgnuti kirurškom zahvatu ili postupku koji može izazvati krvarenje, djetetov liječnik će možda zatražiti da nakratko prestanete davati ovaj lijek. Ako niste sigurni može li zahvat/postupak izazvati krvarenje, obratite se djetetovom liječniku.

Djeca i adolescenti

Eliquis granule u kapsuli za otvaranje namijenjene su primjeni u djece tjelesne težine od 4 kg do 5 kg za liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovne pojave krvnih ugrušaka u venama. Nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u djece i adolescenata u drugim indikacijama.

Drugi lijekovi i Eliquis

Obavijestite djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Eliquis, a neki drugi ih mogu umanjiti. Djetetov liječnik će odlučiti treba li dijete uzimati Eliquis kad uzima te lijekove i odrediti koliko pažljivo treba nadzirati dijete.

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Eliquis i povećati rizik od neželjena krvarenja:

- neki **lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija** (npr. ketokonazol itd.),
- neki **antivirusni lijekovi za liječenje HIV infekcije / SIDA-e** (npr. ritonavir),
- drugi **lijekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi** (npr. enoksaparin itd.),
- **protuupalni lijekovi ili lijekovi za ublažavanje bolova** (npr. acetilsalicilatna kiselina ili naproksen),
- **lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka ili srčanih tegoba** (npr. diltiazem),
- **lijekovi za liječenje depresije** koji se nazivaju **selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina.**

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Eliquis u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka;

- **lijekovi koji sprječavaju epilepsiju ili epileptičke napadaje** (npr. fenitoin itd.),
- **gospina trava** (biljni pripravak koji se koristi kod depresije),
- **lijekovi za liječenje tuberkuloze ili drugih infekcija** (npr. rifampicin).

Trudnoća i dojenje

Ako je adolescentica trudna ili doji, mislite da bi adolescentica mogla biti trudna ili planira imati dijete, obratite se liječniku adolescentice, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Učinci lijeka Eliquis na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati. Ne smijete dati ovaj lijek ako je adolescentica trudna. Ako adolescentica zatrudni tijekom liječenja ovim lijekom, **odmah se javite liječniku adolescentice.**

Adolescentice koje imaju menstruaciju možda će imati obilnije menstrualno krvarenje uz primjenu lijeka Eliquis. Obratite se djetetovom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja.

Nije poznato prelazi li Eliquis u majčino mlijeko. Pitajte liječnika adolescentice, ljekarnika ili medicinsku sestru za savjet prije nego date ovaj lijek adolescentici ako ona doji. Oni će Vas savjetovati treba li adolescentica prestati dojiti dok prima lijek Eliquis ili, umjesto toga, prestati uzimati ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Eliquis ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

Eliquis sadrži saharozu

Ako Vam je djetetov liječnik rekao da dijete ne podnosi neke šećere, obratite se djetetovom liječniku prije davanja ovog lijeka.

3. Kako davati Eliquis

Uvijek dajte djetetu ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao djetetov liječnik. Provjerite s djetetovim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Doza

Pokušajte davati dozu svaki dan u isto vrijeme kako biste postigli najbolji učinak liječenja.

Ako dijete ima poteškoća s gutanjem, možda ćete mu moći dati tekuću mješavinu putem gastrostomske ili nazogastrične cijevi (sonde). Obratite se svom liječniku za savjet o drugim načinima davanja lijeka Eliquis.

S obzirom da se doza lijeka Eliquis temelji na tjelesnoj težini, važno je obavljati posjete liječniku prema rasporedu, jer će se doza možda trebati prilagođavati kako se mijenja tjelesna težina. Time se omogućava da dijete prima točnu dozu lijeka Eliquis. Liječnik može prilagoditi djetetovu dozu prema potrebi. U nastavku je tablica koju će liječnik koristiti. Nemojte sami prilagođavati dozu.

Tablica 1: Preporučena doza lijeka Eliquis u djece

	Od 1. do 7. dana		Od 8. dana nadalje	
Tjelesna težina (kg)	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza
4 do < 5	0,6 mg dvaput na dan	1,2 mg	0,3 mg dvaput na dan	0,6 mg
5 do < 6	1 mg dvaput na dan	2 mg	0,5 mg dvaput na dan	1 mg
6 do < 9	2 mg dvaput na dan	4 mg	1 mg dvaput na dan	2 mg
9 do < 12	3 mg dvaput na dan	6 mg	1,5 mg dvaput na dan	3 mg
12 do < 18	4 mg dvaput na dan	8 mg	2 mg dvaput na dan	4 mg
18 do < 25	6 mg dvaput na dan	12 mg	3 mg dvaput na dan	6 mg
25 do < 35	8 mg dvaput na dan	16 mg	4 mg dvaput na dan	8 mg
≥ 35	10 mg dvaput na dan	20 mg	5 mg dvaput na dan	10 mg

Potrebno je nadzirati dijete kako bi bili sigurni da je uzelo punu dozu. Liječnik će odrediti koliko dugo će se nastaviti liječenje.

Ako dijete ispljune dozu ili povрати:

- unutar 30 minuta nakon uzimanja doze, ponovite dozu

- više od 30 minuta nakon uzimanja doze, nemojte ponoviti dozu. Nastavite s davanjem sljedeće doze lijeka Eliquis u sljedeće predviđeno vrijeme. Obratite se liječniku ako dijete ponavljano ispljune dozu ili povrati nakon uzimanja lijeka Eliquis.

Djetetov liječnik može promijeniti liječenje antikoagulansima na sljedeći način:

- *Prelazak s antikoagulanse na Eliquis*

Prestanite davati antikoagulanse. Počnite liječenje lijekom Eliquis u vrijeme kad bi dijete primilo sljedeću dozu antikoagulanse, a zatim nastavite prema predviđenom rasporedu.

- *Prelazak s liječenja antikoagulansom koji sadrži antagonist vitamina K (npr. varfarin) na Eliquis*

Prestanite davati lijek koji sadrži antagonist vitamina K. Djetetov liječnik mora napraviti krvne pretrage i reći kada trebate početi davati djetetu lijek Eliquis.

Ako date djetetu više lijeka Eliquis nego što ste trebali

Ako ste dali djetetu više od propisane doze ovog lijeka, **odmah se obratite djetetovom liječniku**. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, čak i ako u njemu nema više lijeka.

Ako date djetetu više lijeka Eliquis nego što je preporučeno, u djeteta može postojati povećan rizik od krvarenja. Ako dođe do krvarenja, možda će biti potreban kirurški zahvat, transfuzija krvi ili druge vrste liječenja kojima se može poništiti blokirajući učinak lijeka Eliquis na faktor Xa.

Ako ste zaboravili dati djetetu lijek Eliquis

- Ako je dijete propustilo jutarnju dozu, dajte mu je čim se sjetite ili zajedno s večernjom dozom.
- Propuštena večernja doza može se dati samo tijekom iste večeri. Ne smijete dati dvije doze sljedeće jutro, već sljedeći dan trebate nastaviti prema uobičajenom rasporedu doziranja dvaput na dan, kako je preporučeno.

Ako je dijete propustilo više od jedne doze lijeka Eliquis, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet što napraviti.

Ako dijete prestane uzimati lijek Eliquis:

Nemojte prestati davati ovaj lijek djetetu ako prethodno o tome niste razgovarali s djetetovim liječnikom zbog mogućeg povećanja rizika od nastanka krvnog ugruška u slučaju da dijete prerano prekinu s liječenjem.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

- **Odmah obavijestite djetetovog liječnika** ako primijetite neki od sljedećih simptoma;
- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. Učestalost ovih nuspojava je česta (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Poznate nuspojave apiksabana, namijenjenog liječenju krvnih ugrušaka i sprječavanju ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u venama ili u krvi, navedene su u nastavku. Općenito su nuspojave opažene u djece i adolescenata liječenih lijekom Eliquis bile sličnog tipa kao one opažene u odraslih osoba te su prvenstveno bile blage do umjerene težine. Nuspojave češće opažene u djece i adolescenata bile su krvarenje iz nosa i neuobičajeno krvarenje iz vagine (rodnice).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

krvarenje koje uključuje:

- krvarenje iz vagine
- krvarenje iz nosa.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- krvarenje koje uključuje:
 - krvarenje iz desni
 - krv u mokraći
 - nastajanje modrica i oticanje
 - krvarenje iz crijeva ili rektuma
 - svijetlu/crvenu krv u stolici
 - krvarenje nakon kirurškog zahvata, uključujući nastanak modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
- opadanje dlaka
- anemija koja može uzrokovati umor ili blijedilo
- smanjen broj trombocita u krvi djeteta (koji može utjecati na zgrušavanje)
- mučnina
- kožni osip
- svrbež
- nizak krvni tlak zbog kojega dijete može imati osjećaj da će se onesvijestiti ili mu srce može početi ubrzano kucati
- krvne pretrage mogu pokazati:
 - poremećaj jetrene funkcije
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT).

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- krvarenje:
 - u trbuh ili prostor iza trbušne šupljine
 - u želudac
 - u očima
 - u ustima
 - iz hemoroida
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - u mozgu ili u kralježnici
 - u plućima
 - u mišić
- kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (multiformni eritem)
- upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica
- krvne pretrage mogu pokazati:
 - povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT)
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći
- krvarenje u bubregu, ponekad uz prisutnost krvi u mokraći, što dovodi do nemogućnosti pravilnog rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa).

Prijavljivanje nuspojava

Ako dijete dobije bilo koju nuspojavu, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako se čuva Eliquis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eliquis sadrži

- Djelatna tvar je apiksaban. Jedna kapsula za otvaranje sadrži 0,15 mg apiksabana.
- Drugi sastojci su:
 - Granule: hipromeloza (E464), šećerne kuglice (napravljene od šećernog sirupa, kukuruznog škroba (E1450) i saharoze). Pogledajte dio 2. „Eliquis sadrži saharozu“.
 - Ovojnica kapsule: želatina (E441), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172).
 - Crna tinta za označavanje: šelak (E904), propilenglikol (E1520), crni željezov oksid

Kako Eliquis izgleda i sadržaj pakiranja

Granule su bijele do gotovo bijele boje i dolaze u spremnicima (kapsulama) koji se trebaju otvoriti (kapsula se ne smije progutati cijela).

Kapsula ima prozirno tijelo i žutu, neprozirnu kapicu.

Eliquis dolazi u bočicama koje se nalaze u kutiji. Jedna bočica sadrži 28 kapsula za otvaranje.

Kartica za bolesnika: rukovanje informacijama

U pakiranju lijeka Eliquis zajedno s uputom o lijeku nalazi se Kartica za bolesnika ili će Vam djetetov liječnik dati sličnu karticu.

Kartica za bolesnika navodi informacije koje će biti korisne djetetu, a druge liječnike će upozoriti da dijete uzima Eliquis. **Ova kartica treba uvijek biti uz dijete ili njegovatelja.**

1. Uzmite karticu.
2. Izdvojite karticu na Vašem jeziku (radnju olakšavaju probušeni rubovi).
3. Ispunite sljedeće dijelove ili zamolite liječnika da to učini:
 - Ime i prezime:
 - Datum rođenja:
 - Indikacija:
 - Tjelesna težina:
 - Doza:mg dvaput na dan:
 - Ime i prezime liječnika:
 - Broj telefona liječnika:
4. Presavijte karticu i pobrinite se da je dijete uvijek ima uz sebe.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Proizvođač

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/>.

UPUTE ZA UPOTREBU LIJEKA ELIQUIS 0,15 MG GRANULE U KAPSULAMA ZA OTVARANJE

Važne informacije:

- Za više informacija o lijeku Eliquis pogledajte uputu o lijeku ili se obratite svom liječniku.
- Za bolesnike s ograničenjima uzimanja tekućina volumen mliječne formule ili vode može se smanjiti na najmanje 2,5 ml.

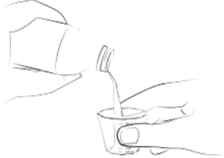
Pripremanje doze korištenjem granula iz kapsula za otvaranje



PROČITAJTE SLJEDEĆE UPUTE PRIJE PRIPREMANJA I DAVANJA DOZE.

Za primjenu ovog lijeka trebat će Vam medicinska čašica, štrcaljka za usta i mala žlica (za miješanje). Ako je to potrebno, možete nabaviti ovaj pribor u ljekarni.

Metoda miješanja granula iz kapsula za otvaranje s TEKUĆINOM

☐ 1. KORAK: Pripremite pribor • Operite i osušite ruke. • Očistite i pripremite ravnu radnu površinu. • Posložite pribor: ○ Kapsula za otvaranje (provjerite recept za broj kapsula za otvaranje koje treba iskoristiti po dozi). ○ Štrcaljka za usta (za davanje lijeka dojenčetu) ○ Medicinska čašica (za miješanje lijeka) ○ Mala žlica ○ Tekućina za miješanje (koristite mliječnu formulu ili vodu).	Kapsula za otvaranje  Mala žlica  Medicinska čašica  Štrcaljka za usta  Tekućina za miješanje: koristite mliječnu formulu ili vodu
☐ 2. KORAK: Dodajte tekućinu u medicinsku čašicu • Dodajte približno 5 ml (čajna žličica) tekućine u medicinsku čašicu. <i>Upozorenje: kako biste osigurali punu dozu, NE stavljajte lijek u bočicu za bebe</i>	
☐ 3. KORAK: Lagano kucnite o kapsulu za otvaranje • Držite kapsulu za otvaranje tako da je obojeni kraj usmjeren prema gore.	

• Lagano kucnite prozirni kraj kako bi lijek dospio tamo.		
❑ 4. KORAK: Otvorite kapsulu za otvaranje – uspite lijek u čašicu • Držite kapsulu za otvaranje iznad medicinske čašice. • Zakrenite oba kraja kapsule za otvaranje i polako ih razdvojite. • Uspite sadržaj kapsule za otvaranje u tekućinu. • Provjerite oba dijela kapsule kako biste bili sigurni da su prazna.		
❑ 5. KORAK: Miješanje • Jednom rukom držite medicinsku čašicu. • Promiješajte lijek u tekućini pomoću male žlice. • Nastavite miješati dok se lijek ne otopi. Lijek bi se trebao brzo otopiti i biti zamućen.		
❑ 6. KORAK: Dajte lijek <i>Ovaj postupak se sastoji od <u>2 dijela</u> kako bi se osiguralo da je SAV lijek primijenjen. <u>Slijedite i 1. i 2. dio.</u></i> 1. dio: Uvucite SVU tekuću mješavinu u štrcaljku za usta i potom primijenite sav lijek iz štrcaljke.		
POGURAJTE klip	Uvucite SVU tekuću mješavinu u štrcaljku tako da u čašici za doziranje ne ostane nimalo lijeka	Primijenite POLAKO i dajte sav lijek iz štrcaljke
		
2. dio: ponovite kako slijedi kako biste osigurali da je primijenjen sav preostali lijek:		

Dodajte JOŠ približno 5 ml (čajna žličica) tekućine u medicinsku čašicu 	PAŽLJIVO promiješajte tekućinu s malom žlicom 	POGURAJTE klip 	Uvucite SVU tekuću mješavinu u štrcaljku tako da u čašici za doziranje ne ostane nimalo lijeka 	Primijenite POLAKO i dajte sav lijek iz štrcaljke 
☐ 7. KORAK: Operite • Bacite praznu kapsulu za otvaranje. • Operite štrcaljku vodom izvana i iznutra. • Operite medicinsku čašicu i malu žlicu.				
Pobrinite se da odmah date lijek ili barem unutar 2 sata od pripreme.				

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Eliquis 0,5 mg obložena granula u vrećici

Eliquis 1,5 mg obložene granule u vrećici

Eliquis 2 mg obložene granule u vrećici

apiksaban

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete davati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke. Ova uputa je napisana za bolesnike („Vas“) i roditelja ili njegovatelja koji će davati ovaj lijek djetetu.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eliquis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete davati Eliquis
3. Kako davati Eliquis
4. Moguće nuspojave
5. Kako se čuva Eliquis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eliquis i za što se koristi

Eliquis sadrži djelatnu tvar apiksaban i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antikoagulansima. Ovaj lijek pomaže u sprječavanju stvaranja krvnih ugrušaka blokiranjem faktora Xa, koji je važna komponenta zgrušavanja krvi.

Eliquis se koristi u djece u dobi od 28 dana do manje od 18 godina za liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovne pojave krvnih ugrušaka u venama ili krvnim žilama pluća.

Za odgovarajuću preporučenu dozu određenu prema tjelesnoj težini pogledajte dio 3.

2. Što morate znati prije nego počnete davati Eliquis

Nemojte davati Eliquis

- **ako je dijete alergično** na apiksaban ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- **ako dijete prekomjerno krvari,**
- ako dijete ima **bolest nekog tjelesnog organa** koja povećava rizik od ozbiljnog krvarenja (kao što je **aktivni ili nedavni čir** na želucu ili crijevima, **nedavno krvarenje u mozgu**),
- ako dijete ima **bolest jetre** koja povećava rizik od krvarenja (jetrena koagulopatija);
- **ako dijete uzima lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi** (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran ili heparin), osim u slučaju promjene liječenja antikoagulansima, za održavanje prohodnosti venskog ili arterijskog puta heparinom (koji dijete dobiva tim putem) ili ako ima umetnutu cjevčicu u krvnu žilu (kateterska ablacija) radi liječenja nepravilnih otkucaja srca (aritmija).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego date ovaj lijek ako se nešto od sljedećeg odnosi na dijete:

- **povećan rizik od krvarenja**, poput:
 - **poremećaja zgrušavanja**, uključujući stanja koja uzrokuju smanjenu aktivnost trombocita,
 - **vrlo visokog krvnog tlaka** koji se liječenjem ne drži pod kontrolom,
- **teška bolest bubrega ili ako je dijete na dijalizi**,
- **postojeće ili prijašnje jetrene tegobe**,
 - Ovaj lijek će se primjenjivati uz oprez u bolesnika koji pokazuju znakove poremećaja jetrene funkcije.
- **cjevčica (kateter) uvedena u kralježnicu ili injekcija primljena u kralježnicu** (za anesteziju ili ublažavanje boli), djetetov liječnik će Vam reći da date ovaj lijek 5 ili više sati nakon izvlačenja katetera,
- ako dijete ima umjetni **srčani zalistak**,
- ako djetetov liječnik utvrdi da je krvni tlak djeteta nestabilan ili je planirano drugačije liječenje ili kirurški postupak za uklanjanje krvnog ugruška iz djetetovih pluća.

Budite posebno oprezni s lijekom Eliquis

- ako znate da dijete ima bolest koja se naziva antifosfolipidni sindrom (poremećaj imunološkog sustava koji uzrokuje povećani rizik od nastanka krvnih ugrušaka), obavijestite o tome djetetovog liječnika koji će odlučiti postoji li potreba za izmjenom terapije.

Ako se dijete mora podvrgnuti kirurškom zahvatu ili postupku koji može izazvati krvarenje, djetetov liječnik će možda zatražiti da nakratko prestanete davati ovaj lijek. Ako niste sigurni može li zahvat/postupak izazvati krvarenje, obratite se djetetovom liječniku.

Djeca i adolescenti

Eliquis obložene granule u vrećicama namijenjene su primjeni u djece tjelesne težine od 5 kg do manje od 35 kg za liječenje krvnih ugrušaka i sprječavanje ponovne pojave krvnih ugrušaka u venama. Nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u djece i adolescenata u drugim indikacijama.

Drugi lijekovi i Eliquis

Obavijestite djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Eliquis, a neki drugi ih mogu umanjiti. Djetetov liječnik će odlučiti treba li dijete uzimati Eliquis kad uzima te lijekove i odrediti koliko pažljivo treba nadzirati dijete.

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinke lijeka Eliquis i povećati rizik od neželjena krvarenja:

- neki **lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija** (npr. ketokonazol itd.),
- neki **antivirusni lijekovi za liječenje HIV infekcije / SIDA-e** (npr. ritonavir),
- drugi **lijekovi koji se koriste za smanjenje zgrušavanja krvi** (npr. enoksaparin itd.),
- **protuupalni lijekovi ili lijekovi za ublažavanje bolova** (npr. acetilsalicilatna kiselina ili naproksen),
- **lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka ili srčanih tegoba** (npr. diltiazem),
- **lijekovi za liječenje depresije** koji se nazivaju **selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina**.

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Eliquis u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka;

- **lijekovi koji sprječavaju epilepsiju ili epileptičke napadaje** (npr. fenitoin itd.),
- **gospina trava** (biljni pripravak koji se koristi kod depresije),
- **lijekovi za liječenje tuberkuloze ili drugih infekcija** (npr. rifampicin).

Trudnoća i dojenje

Ako je adolescentica trudna ili doji, mislite da bi adolescentica mogla biti trudna ili planira imati dijete, obratite se liječniku adolescentice, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Učinci lijeka Eliquis na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati. Ne smijete dati ovaj lijek ako je adolescentica trudna. Ako adolescentica zatrudni tijekom liječenja ovim lijekom, **odmah se javite liječniku adolescentice.**

Adolescentice koje imaju menstruaciju možda će imati obilnije menstrualno krvarenje uz primjenu lijeka Eliquis. Obratite se djetetovom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja.

Nije poznato prelazi li Eliquis u majčino mlijeko. Pitajte liječnika adolescentice, ljekarnika ili medicinsku sestru za savjet prije nego date ovaj lijek adolescentici ako ona doji. Oni će Vas savjetovati treba li adolescentica prestati dojiti dok prima lijek Eliquis ili, umjesto toga, prestati uzimati ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Eliquis ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij

Ako Vam je djetetov liječnik rekao da dijete ne podnosi neke šećere, obratite se djetetovom liječniku prije davanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po obloženoj granuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako davati Eliquis

Uvijek dajte djetetu ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao djetetov liječnik. Provjerite s djetetovim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Doza

Pokušajte davati dozu svaki dan u isto vrijeme kako biste postigli najbolji učinak liječenja.

Ako dijete ima poteškoća s gutanjem, možda ćete mu moći dati tekuću mješavinu putem gastrostomske ili nazogastrične cijevi (sonde). Obratite se svom liječniku za savjet o drugim načinima davanja lijeka Eliquis.

S obzirom da se doza lijeka Eliquis temelji na tjelesnoj težini, važno je obavljati posjete liječniku prema rasporedu, jer će se doza možda trebati prilagođavati kako se mijenja tjelesna težina. Time se omogućava da dijete prima točnu dozu lijeka Eliquis. Liječnik može prilagoditi djetetovu dozu prema potrebi. U nastavku je tablica koju će liječnik koristiti. Nemojte sami prilagođavati dozu.

Tablica 1: Preporučena doza lijeka Eliquis u djece

	Od 1. do 7. dana		Od 8. dana nadalje	
Tjelesna težina (kg)	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza	Raspored doziranja	Maksimalna dnevna doza
4 do < 5	0,6 mg dvaput na dan	1,2 mg	0,3 mg dvaput na dan	0,6 mg
5 do < 6	1 mg dvaput na dan	2 mg	0,5 mg dvaput na dan	1 mg
6 do < 9	2 mg dvaput na dan	4 mg	1 mg dvaput na dan	2 mg
9 do < 12	3 mg dvaput na dan	6 mg	1,5 mg dvaput na dan	3 mg
12 do < 18	4 mg dvaput na dan	8 mg	2 mg dvaput na dan	4 mg
18 do < 25	6 mg dvaput na dan	12 mg	3 mg dvaput na dan	6 mg
25 do < 35	8 mg dvaput na dan	16 mg	4 mg dvaput na dan	8 mg
≥ 35	10 mg dvaput na dan	20 mg	5 mg dvaput na dan	10 mg

Potrebno je nadzirati dijete kako bi bili sigurni da je uzelo punu dozu. Liječnik će odrediti koliko dugo će se nastaviti liječenje.

Ako dijete ispljune dozu ili povрати:

- unutar 30 minuta nakon uzimanja doze, ponovite dozu.
- više od 30 minuta nakon uzimanja doze, nemojte ponoviti dozu. Nastavite s davanjem sljedeće doze lijeka Eliquis u sljedeće predviđeno vrijeme. Obratite se liječniku ako dijete ponavljano ispljune dozu ili povрати nakon uzimanja lijeka Eliquis.

Djetetov liječnik može promijeniti liječenje antikoagulansima na sljedeći način:

- *Prelazak s antikoagulansa na Eliquis*

Prestanite davati antikoagulanse. Počnite liječenje lijekom Eliquis u vrijeme kad bi dijete primilo sljedeću dozu antikoagulansa, a zatim nastavite prema predviđenom rasporedu.

- *Prelazak s liječenja antikoagulansom koji sadrži antagonist vitamina K (npr. varfarin) na Eliquis*

Prestanite davati lijek koji sadrži antagonist vitamina K. Djetetov liječnik mora napraviti krvne pretrage i reći kada trebate početi davati djetetu lijek Eliquis.

Ako date djetetu više lijeka Eliquis nego što ste trebali

Ako ste dali djetetu više od propisane doze ovog lijeka, **odmah se obratite djetetovom liječniku.** Ponesite sa sobom pakiranje lijeka, čak i ako u njemu nema više lijeka.

Ako date djetetu više lijeka Eliquis nego što je preporučeno, u djeteta može postojati povećan rizik od krvarenja. Ako dođe do krvarenja, možda će biti potreban kirurški zahvat, transfuzija krvi ili druge vrste liječenja kojima se može poništiti blokirajući učinak lijeka Eliquis na faktor Xa.

Ako ste zaboravili dati djetetu lijek Eliquis

- Ako je dijete propustilo jutarnju dozu, dajte mu je čim se sjetite ili zajedno s večernjom dozom.
- Propuštena večernja doza može se dati samo tijekom iste večeri. Ne smijete dati dvije doze sljedeće jutro, već sljedeći dan trebate nastaviti prema uobičajenom rasporedu doziranja dvaput na dan, kako je preporučeno.

Ako je dijete propustilo više od jedne doze lijeka Eliquis, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet što napraviti.

Ako dijete prestane uzimati lijek Eliquis

Nemojte prestati davati ovaj lijek djetetu ako prethodno o tome niste razgovarali s djetetovim liječnikom zbog mogućeg povećanja rizika od nastanka krvnog ugruška u slučaju da dijete prerano prekine s liječenjem.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

- **Odmah obavijestite djetetovog liječnika** ako primijetite neki od sljedećih simptoma;
- Alergijske reakcije (preosjetljivost) koje mogu izazvati: oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla i otežano disanje. Učestalost ovih nuspojava je česta (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Poznate nuspojave apiksabana, namijenjenog liječenju krvnih ugrušaka i sprječavanju ponovnog nastanka krvnih ugrušaka u venama ili u krvi, navedene su u nastavku. Općenito su nuspojave opažene u djece i adolescenata liječenih lijekom Eliquis bile sličnog tipa kao one opažene u odraslih osoba te su prvenstveno bile blage do umjerene težine. Nuspojave češće opažene u djece i adolescenata bile su krvarenje iz nosa i neuobičajeno krvarenje iz vagine (rodnice).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

krvarenje koje uključuje:

- krvarenje iz vagine
- krvarenje iz nosa.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- krvarenje koje uključuje:
 - krvarenje iz desni
 - krv u mokraći
 - nastajanje modrica i oticanje
 - krvarenje iz crijeva ili rektuma
 - svijetlu/crvenu krv u stolici
 - krvarenje nakon kirurškog zahvata, uključujući nastanake modrica i oticanje, istjecanje krvi ili tekućine iz kirurške rane/reza (iscjedak iz rane) ili s mjesta primjene injekcije
- opadanje dlaka
- anemija koja može uzrokovati umor ili bljedilo
- smanjen broj trombocita u krvi djeteta (koji može utjecati na zgrušavanje)
- mučnina
- kožni osip
- svrbež
- nizak krvni tlak zbog kojega dijete može imati osjećaj da će se onesvijestiti ili mu srce može početi ubrzano kucati
- krvne pretrage mogu pokazati:
 - poremećaj jetrene funkcije
 - povišene vrijednosti nekih jetrenih enzima
 - povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT).

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- krvarenje:
 - u trbuh ili prostor iza trbušne šupljine
 - u želudac
 - u očima
 - u ustima
 - iz hemoroida
 - u ustima ili krv u ispljuvku kod iskašljavanja
 - u mozgu ili u kralježnici

- u plućima
- u mišiću
- kožni osip kod kojeg mogu nastati mjehurići i koji nalikuju malim metama (središnje tamne točke okružene blijedim područjem s tamnim prstenom oko ruba) (multiformni eritem)
- upala krvnih žila (vaskulitis) koja može dovesti do pojave kožnog osipa ili šiljastih, ravnih, crvenih, okruglih mrlja pod površinom kože ili nastanka modrica. Krvne pretrage mogu pokazati:
 - povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT)
 - pretrage koje pokazuju krv u stolici ili u mokraći.
- krvarenje u bubregu, ponekad uz prisutnost krvi u mokraći, što dovodi do nemogućnosti pravilnog rada bubrega (nefropatija povezana s primjenom antikoagulanasa).

Prijavljivanje nuspojava

Ako dijete dobije bilo koju nuspojavu, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako se čuva Eliquis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eliquis sadrži

- Djelatna tvar je apiksaban. Jedna vrećica sadrži 0,5 mg, 1,5 mg ili 2 mg apiksabana.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra granule: **laktoza** (pogledajte dio 2. „Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij“), mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2. „Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij“), natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat (E470b);
 - Film ovojnica: laktoza hidrat (pogledajte dio 2. „Eliquis sadrži laktozu (jednu vrstu šećera) i natrij“), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin, crveni željezov oksid (E172).

Kako Eliquis izgleda i sadržaj pakiranja

0,5 mg ružičaste, okrugle, obložene granule u vrećicama od 0,5 mg, 1,5 mg i 2 mg

- Vrećica od aluminijske folije sadrži jednu obloženu granulu od 0,5 mg
- Vrećica od aluminijske folije sadrži tri obložene granule od 0,5 mg
- Vrećica od aluminijske folije sadrži četiri obložene granule od 0,5 mg

Jedna kutija sadrži 28 vrećica.

Kartica za bolesnika: rukovanje informacijama

U pakiranju lijeka Eliquis zajedno s uputom o lijeku nalazi se Kartica za bolesnika ili će Vam djetetov liječnik dati sličnu karticu.

Kartica za bolesnika navodi informacije koje će biti korisne djetetu, a druge liječnike upozoriti da dijete uzima Eliquis. **Ova kartica treba uvijek biti uz dijete ili njegovatelja.**

1. Uzmite karticu.
2. Izdvojite karticu na Vašem jeziku (radnju olakšavaju probušeni rubovi).
3. Ispunite sljedeće dijelove ili zamolite djetetovog liječnika da to učini:
 - Ime i prezime:
 - Datum rođenja:
 - Indikacija:
 - Tjelesna težina:
 - Doza:mg dvaput na dan
 - Ime i prezime liječnika:
 - Broj telefona liječnika:
4. Presavijte karticu i pobrinite se da je dijete uvijek ima uz sebe.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Proizvođač

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

medwiss.info@bms.com

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA UPOTREBU LIJEKA ELIQUIS OBLOŽENE GRANULE U VREĆICI

Važne informacije:

- Za više informacija o lijeku Eliquis pogledajte uputu o lijeku ili se obratite svom liječniku.
- Za bolesnike s ograničenjima uzimanja tekućina volumen mliječne formule ili vode može se smanjiti na najmanje 2,5 ml.

Pripremanje doze korištenjem vrećica



PROČITAJTE SLJEDEĆE UPUTE PRIJE PRIPREMANJA I DAVANJA DOZE.

Postoje 2 načina na koja možete promiješati i dati ovaj lijek:

- metoda s **TEKUĆINOM** u kojoj se koristi štrcaljka za usta **ili**
- metoda s **HRANOM** u kojoj se koristi mala zdjela i žlica.

Za primjenu ovog lijeka trebat će Vam medicinska čašica i štrcaljka za usta (miješanje s TEKUCINOM) **ili** čašica i mala žlica (miješanje s HRANOM). Ako je to potrebno, možete nabaviti ovaj pribor u ljekarni.

Metoda miješanja s TEKUCINOM

☐ 1. KORAK: Pripremite pribor • Operite i osušite ruke. • Očistite i pripremite ravnu radnu površinu. • Posložite pribor: ○ Vrećice (provjerite oznaku na Vašem receptu kako biste vidjeli broj vrećica koje Vam je liječnik propisao za uzimanje po jednoj dozi). ○ Štrcaljka za usta (za davanje lijeka) ○ Medicinska čašica (za miješanje lijeka) ○ Mala žlica (za miješanje lijeka) ○ Male škare (za otvaranje vrećice) ○ Tekućina za miješanje (koristite mliječnu formulu, vodu ili sok od jabuke).	Vrećica Mala žlica Medicinska čašica Štrcaljka za usta Male škare
☐ 2. KORAK: Dodajte tekućinu u medicinsku čašicu • Dodajte približno 10 ml (2 čajne žličice) tekućine u medicinsku čašicu. <i>Upozorenje: kako biste osigurali punu dozu, NE stavljajte lijek u bočicu za bebe</i>	
☐ 3. KORAK: Lagano kucnite i otvorite vrećicu • Lagano kucnite vrećicu kako bi se obložena(e) granula(e) unutra pomaknule na dno. • Izrežite duž točkaste crte vrećicu kako biste je otvorili.	

Metoda miješanja s HRANOM

❑ 1. KORAK: Pripremite pribor • Operite i osušite ruke. • Očistite i pripremite ravnu radnu površinu. • Posložite pribor: ○ Vrećice (pogledajte recept kako biste vidjeli broj vrećica koje Vam je liječnik propisao za uzimanje po jednoj dozi). ○ Mala zdjela (za miješanje lijeka) ○ Mala žlica (za miješanje lijeka) ○ Male škare (za otvaranje vrećice) ○ Pire od jabuke	 Vrećica Mala žlica Pire od jabuke Male škare Mala zdjela
❑ 2. KORAK: Priprema za miješanje • Dodajte približno (15 ml) 1 jušnu žlicu hrane u zdjelu.	
❑ 3. KORAK: Lagano kucnite i otvorite vrećicu • Lagano kucnite vrećicu kako bi se obložene granule unutra pomaknule na dno. • Izrežite duž točkaste crte vrećicu kako biste je otvorili.	
❑ 4. KORAK: Ispraznite vrećicu • Ispraznite obloženu(e) granulu(e) iz vrećice u zdjelu. • Predite prstom preko vrećice kako biste uklonili sve obložene granule.	
❑ 5. KORAK: Miješanje • Držite malu zdjelu s jednom rukom i pomoću male žlice promiješajte obloženu(e) granulu(e) u pire od jabuke. Obložene granule se ne trebaju otopiti u hrani.	
❑ 6. KORAK: Dajte lijek • Dajte mješavinu hrane i lijeka malom žlicom. • Pobrinite se da ste dali SAV lijek i hranu, tako da nimalo lijeka nije ostalo u zdjeli.	
❑ 7. KORAK: Operite • Bacite praznu vrećicu. • Operite čašicu, malu zdjelu i malu žlicu.	
Pobrinite se da odmah date lijek.	