

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg apixabánu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá 2,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 51 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Žlté okrúhle tablety (priemer 6 mm) na jednej strane vyrazené „893“ a na druhej strane „2½“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Prevenca venózných tromboembolických príhod (*venous thromboembolic events*, VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu.

Prevenca mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (non-valvular atrial fibrillation - NVAf) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek ≥ 75 rokov; hypertenzia; diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhanie (NYHA trieda $\geq$ II).

Liečba hlbokaj venóznei trombózy (deep vein thrombosis, DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (hemodynamicky nestabilní pacienti s PE, pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenca VTE (VTEp): elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu u dospelých

Odporúčaná dávka je 2,5 mg apixabánu, ktorá sa užíva perorálne dvakrát denne. Úvodná dávka sa má užiť 12 až 24 hodín po chirurgickom výkone.

Pri rozhodovaní o vhodnom čase podania v rámci uvedeného časového intervalu môžu lekári zvážiť potenciálne prínosy skoršej antikoagulačnej liečby na profylaxiu VTE, ako aj riziko pooperačného krvácania.

U pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na nahradenie bedrového kĺbu
Odporúčaná dĺžka liečby je 32 až 38 dní.

U pacientov, ktorí absolvovali chirurgický výkon na nahradenie kolenného kĺbu
Odporúčaná dĺžka liečby je 10 až 14 dní.

Prevenčia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF)

Odporúčaná dávka apixabánu je 5 mg užívaná perorálne dvakrát denne.

Zníženie dávky

U pacientov s NVAF a minimálne s dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek ≥ 80 rokov, telesná hmotnosť ≤ 60 kg alebo sérový kreatinín $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) je odporúčaná dávka apixabánu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne.

Liečba má pokračovať dlhodobo.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTET) u dospelých

Odporúčaná dávka apixabánu na liečbu akútnej DVT a liečbu PE je 10 mg užívaných perorálne dvakrát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Na základe dostupných lekárskeho odporúčaní sa má krátke trvanie liečby (minimálne 3 mesiace) zakladať na prítomnosti dočasných rizikových faktorov (napr. chirurgický zákrok v nedávnej minulosti, trauma, imobilizácia).

Odporúčaná dávka apixabánu na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Ak sa indikuje na prevenciu rekurentnej DVT a PE, dávka 2,5 mg dvakrát denne sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby apixabánom dávkou 5 mg dvakrát denne alebo iným antikoagulanciom, ako je to vyznačené v tabuľke 1 nižšie (pozri tiež časť 5.1).

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie (VTET)

	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
Liečba DVT alebo PE	10 mg dvakrát denne počas prvých 7 dní,	20 mg
	po ktorých nasleduje 5 mg dvakrát denne	10 mg
Prevenčia rekurentnej DVT a/alebo PE po ukončení 6-mesačnej liečby pri DVT alebo PE	2,5 mg dvakrát denne	5 mg

Celkové trvanie liečby má byť individuálne nastavené po starostlivom zhodnotení prínosu liečby oproti riziku krvácania (pozri časť 4.4).

Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov

U pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov sa liečba apixabánom má začať po najmenej 5 dňoch úvodnej parenterálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 5.1).

U pediatrických pacientov je liečba apixabánom založená na dávkovaní podľa telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka apixabánu u pediatrických pacientov s hmotnosťou ≥ 35 kg je uvedená v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie na liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE u pediatrických pacientov s hmotnosťou ≥ 35 kg (po úvodnom parenterálnom antikoagulanciu)

	1. až 7. deň		8. deň a neskôr	
Telesná hmotnosť (kg)	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
≥ 35	10 mg dvakrát denne	20 mg	5 mg dvakrát denne	10 mg

Pre pediatrických pacientov s hmotnosťou < 35 kg si pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku Eliquis granulát v kapsulách na otváranie a Eliquis obalený granulát vo vreckách.

Na základe usmernení k liečbe VTE pre pediatrickú populáciu musí byť trvanie celej liečby stanovené individuálne po dôkladnom posúdení prínosu liečby a rizika krvácania (pozri časť 4.4).

Vynechanie dávky u dospelých a pediatrických pacientov

Ak sa vynechá ranná dávka, má byť užitá ihneď ako sa na to spomenie, a môže sa užiť spolu s večernou dávkou. Vynechaná večerná dávka sa môže užiť len počas toho istého večera, pacient nesmie užiť dve dávky v nasledujúce ráno. V nasledujúci deň má pacient pokračovať v užívaní pravidelnej dávky dvakrát denne podľa odporúčania.

Zmena liečby

Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Eliquis (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke (pozri časť 4.5). Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne.

Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na Eliquis

Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Eliquis sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba Eliquisom sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný index (INR) < 2 .

Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA

Pri zmene liečby z Eliquisu na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súbežného podávania Eliquisu s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Súbežné podávanie Eliquisu a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota $\text{INR} \geq 2$.

Pre pediatrických pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Starší ľudia

VTEp a VTET – Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

NVAF – Úprava dávky sa nevyžaduje, pokiaľ pacient nespĺňa kritériá pre zníženie dávky (pozri Zníženie dávky na začiatku časti 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Dospelí pacienti

Na dospelých pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa vzťahujú nasledujúce odporúčania:

- na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp), na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2);
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a u pacientov so sérovým kreatinínom $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l), čo súvisí

s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg, je potrebné zníženie dávky (pozri vyššie podnadpis opisujúci Zníženie dávky). V neprítomnosti ostatných kritérií na zníženie dávky (vek, telesná hmotnosť) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Na dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) sa vzťahujú nasledujúce odporúčania (pozri časti 4.4 a 5.2):

- na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp), na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) sa má apixabán používať s opatnosťou;
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAf, pacienti majú dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne.

U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Na základe údajov od dospelých pacientov a obmedzených údajov od pediatrických pacientov (pozri časť 5.2), u pediatrických pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Apixabán sa neodporúča u pediatrických pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Eliquis je kontraindikovaný u dospelých pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) sa má používať s opatnosťou. U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov alanínaminotransferázy (ALT)/aspartátaminotransferázy (AST) $> 2 \times$ ULN (ULN – *upper limit of normal*, horná hranica referenčného rozpätia) alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5 \times$ ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má Eliquis u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby Eliquisom sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

Telesná hmotnosť

VTEp a VTET – Úprava dávky sa u dospelých nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

NVAf – Úprava dávky sa nevyžaduje, pokiaľ nevyhovuje kritériám pre zníženie dávky (pozri *Zníženie dávky* na začiatku časti 4.2).

Podávanie apixabánu pediatrickým pacientom je založené na režime s fixnou dávkou podľa telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Pacienti podstupujúci katetrizačnú abláciu (NVAf)

Pacienti môžu pokračovať v užívaní apixabánu, keď podstupujú katetrizačnú abláciu (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Pacienti podstupujúci kardioverziu

Apixabán sa môže začať užívať alebo sa v jeho užívaní môže pokračovať u dospelých pacientov s NVAF, ktorí môžu vyžadovať kardioverziu.

U pacientov, ktorí predtým neužívali antikoagulačnú liečbu, sa má zvážiť vylúčenie ľavého atriálneho trombu použitím snímkami navádzaného prístupu (napr. transezofágová echokardiografia (TEE) alebo počítačový tomografický sken (CT)) priamo pred kardioverziou, v súlade so štandardnými terapeutickými postupmi.

U pacientov, ktorí začínajú s liečbou apixabánom, sa má podávať 5 mg dvakrát denne najmenej 2,5 dňa (5 jednotlivých dávok) pred kardioverziou, aby sa zabezpečila adekvátne antikoagulácia (pozri časť 5.1). Dávkovací režim sa má zredukovať na 2,5 mg apixabánu dvakrát denne najmenej 2,5 dňa (5 jednotlivých dávok), ak pacient spĺňa kritériá na zníženie dávky (pozri vyššie uvedené časti *Zníženie dávky* a *Porucha funkcie obličiek*).

Ak je kardioverzia nutná predtým, ako sa môže podať 5 dávok apixabánu, má sa podať 10 mg nasycovacia dávka a po nej 5 mg dvakrát denne. Ak pacient spĺňa kritériá na zníženie dávky (pozri vyššie časti *Zníženie dávky* a *Porucha funkcie obličiek*), dávkovací režim sa má redukovať na 5 mg nasycovaciu dávku, po ktorej nasleduje 2,5 mg dvakrát denne. Podanie nasycovacej dávky sa má realizovať najmenej 2 hodiny pred kardioverziou (pozri časť 5.1).

U všetkých pacientov podstupujúcich kardioverziu sa má pred kardioverziou overiť, či pacient užíval apixabán podľa predpisu. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby sa majú brať do úvahy štandardné terapeutické postupy pre antikoagulačnú liečbu u pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu.

Pacienti s NVAF a akútnym koronárnym syndrómom (acute coronary syndrome, ACS) a/alebo perkutánnou koronárnou intervenciou (percutaneous coronary intervention, PCI)

Existujú len obmedzené skúsenosti s liečbou apixabánom v odporúčanej dávke pre NVAF v kombinácii s protidoštičkovou liečbou u pacientov s ACS a/alebo u pacientov, ktorí podstúpili PCI po dosiahnutí hemostázy (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Eliquisu u pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov neboli stanovené pre iné indikácie ako liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE. K dispozícii nie sú žiadne údaje u novorodencov a pre iné indikácie (pozri aj časť 5.1). Preto sa Eliquis neodporúča používať u novorodencov a u pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov na iné indikácie ako je liečba VTE a prevencia rekurentného VTE.

Bezpečnosť a účinnosť Eliquisu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené pre indikáciu prevencie tromboembolizmu. V súčasnosti dostupné údaje o prevencii tromboembolizmu sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania u dospelých a pediatrických pacientov

Perorálne použitie

Eliquis sa má prehltnúť a zapíť vodou, s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety Eliquisu rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5 % roztoku glukózy vo vode (G5W) alebo v jablkovom džúse alebo rozmiešať v jablkovom pyré a ihneď vypiť (pozri časť 5.2). Alternatívne sa tablety Eliquisu môžu rozdrviť a rozpustiť v 60 ml vody alebo G5W a ihneď podať cez nazogastrickú hadičku (pozri časť 5.2). Rozdrvené tablety Eliquisu sú stabilné vo vode, G5W, jablkovom džúse a jablkovom pyré do 4 hodín.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne klinicky významné krvácanie.
- Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 5.2).
- Lézia alebo ochorenie, ak sa považuje za významný rizikový faktor závažného krvácania. To môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávnu intrakraniálnu hemorágiu, známe alebo suspektné ezofagové varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo významné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou napr. nefrakcionovaným heparínom (unfractionated heparin - UFH), heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparín atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxabán, dabigatrán-etexilát atď.) okrem špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2), keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie priechodného centrálného žilového alebo arteriálneho katétra alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu atriálnej fibrilácie (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko krvácania

Tak ako pri iných antikoagulanciách, aj pri podávaní apixabánu je potrebné pacientov pozorne sledovať kvôli prejavom krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania, sa odporúča opatrnosť. Ak sa objaví závažné krvácanie, podávanie apixabánu sa má prerušiť (pozri časti 4.8 a 4.9).

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu, napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon (pozri časť 5.1).

Pre dospelých je k dispozícii špecifické antidotum na zvrátenie farmakodynamického účinku apixabánu prostredníctvom jeho antagonizovania (andexanet alfa). Avšak jeho bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov neboli stanovené (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku andexanet alfa). Môže sa zvážiť transfúzia čerstvej zmrazenej plazmy, podanie koncentrátov protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrates*, PCC) alebo rekombinantného faktora VIIa. S používaním 4-faktorových PCC produktov na zvrátenie krvácania u pediatrických a dospelých pacientov, ktorí dostali apixabán, však nie sú žiadne klinické skúsenosti.

Interakcia s inými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Súbežné používanie apixabánu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je nutná, ak sú pacienti súbežne liečení selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) alebo inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), alebo nesteroidovými antiflogistikami (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), vrátane kyseliny acetylsalicylovej.

Po chirurgickom zákroku sa neodporúča použiť iné inhibítory agregácie krvných doštičiek súbežne s apixabánom (pozri časť 4.5).

U pacientov s atriálnou fibriláciou a ochoreniami, ktoré si vyžadujú protidoštičkovú liečbu jedným alebo dvoma liečivami, sa majú starostlivo posúdiť potenciálne prínosy a potenciálne riziká pred kombinovaním tejto liečby s apixabánom.

V klinickej štúdii u dospelých pacientov s atriálnou fibriláciou zvýšilo súbežné použitie ASA riziko závažného krvácania pri apixabáne z 1,8 % za rok na 3,4 % za rok a zvýšilo riziko krvácania pri warfaríne z 2,7 % za rok na 4,6 % za rok. V tejto klinickej štúdii bolo obmedzené (2,1 %) použitie súbežnej duálnej protidoštičkovej liečby (pozri časť 5.1).

Do klinickej štúdie boli zapojení pacienti s atriálnou fibriláciou a ACS a/alebo PCI, u ktorých bola plánovaná liečba inhibítorom P2Y₁₂, s alebo bez ASA a perorálnou antikoagulačnou liečbou (buď apixabánom alebo VKA) na obdobie 6 mesiacov. Súbežné podávanie ASA zvýšilo riziko ISTH (International society of Thrombosis and Hemostasis) závažného krvácania alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania (Clinically Relevant Non-Major, CRNM) u pacientov liečených apixabánom zo 16,4 % ročne na 33,1 % ročne (pozri časť 5.1).

V klinickej štúdii u vysokorizikových pacientov po akútnom koronárnom syndróme bez atriálnej fibrilácie charakterizovaných viacerými srdcovými a nesrdcovými komorbiditami, ktorí dostávali ASA alebo kombináciu ASA a klopidoogrelu, sa zaznamenalo významné zvýšenie rizika ISTH závažného krvácania pri apixabáne (5,13 % za rok) v porovnaní s placebom (2,04 % za rok).

V štúdii CV185325 sa nehlásili žiadne klinicky významné krvácavé udalosti u 12 pediatrických pacientov súbežne liečených apixabánom a ASA $\leq$ 165 mg denne.

Použitie trombolýtik na liečbu akútnej ischemickej mozgovej príhody

S použitím trombolýtik na liečbu akútnej ischemickej mozgovej príhody u pacientov, ktorým sa podáva apixabán, existujú len veľmi obmedzené skúsenosti (pozri časť 4.5).

Pacienti s protetickými srdcovými chlopňami

Bezpečnosť a účinnosť apixabánu sa neskúmali u pacientov s protetickými srdcovými chlopňami s atriálnou fibriláciou alebo bez nej. Z tohto dôvodu sa u týchto pacientov použitie apixabánu neodporúča.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s protetickými srdcovými chlopňami. Použitie apixabánu sa preto neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC), ako je apixabán, sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojit pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Chirurgický zákrok a invazívne procedúry

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami so stredným alebo vysokým rizikom krvácania. To zahŕňa zákroky, pre ktoré nemožno vylúčiť pravdepodobnosť klinicky významného krvácania alebo pre ktoré by bolo riziko krvácania neprípustné.

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 24 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami s nízkym rizikom krvácania. To zahŕňa zákroky, pri ktorých sa očakáva akékoľvek minimálne alebo ľahko zvládnuteľné krvácanie v nekritických miestach.

Ak chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry nie je možné odložiť, je potrebná primeraná opatrnosť s prihliadnutím na zvýšené riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má zvážiť oproti naliehavosti zákroku.

Apixabán sa môže začať znovu užívať čo najskôr po invazívnej procedúre alebo chirurgickom zákroku za podmienky, že to dovoľí klinický stav a ak je ustálená primeraná hemostáza (informácie o kardioverzii pozri časť 4.2).

U pacientov podstupujúcich katetrizačnú abláciu z dôvodu atriálnej fibrilácie sa nemusí prerušovať liečba apixabánom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

Dočasné prerušenie liečby

Prerušenie podávania antikoagulancií, vrátane apixabánu, pre aktívne krvácanie, elektívny chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry, vystavuje pacientov zvýšenému riziku trombózy. Prerušeniam liečby sa má zabrániť, a ak sa musí z akéhokoľvek dôvodu antikoagulácia apixabánom dočasne prerušiť, liečba sa má čo najskôr znovu začať.

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Pri použití neuraxiálnej anestézie (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálnej/epidurálnej punkcie sú pacienti liečení antitrombotikami na prevenciu trombembolických komplikácií vystavení riziku epidurálneho alebo spinálneho hematómu, čo môže viesť k dlhodobej alebo permanentnej paralýze. Riziko vzniku týchto udalostí sa môže zvýšiť pri zavedení epidurálnych katétrov v pooperačnom období alebo pri súbežnom používaní liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Zavedené epidurálne alebo intratekálne katetre sa musia odstrániť minimálne 5 hodín pred prvou dávkou apixabánu. Riziko môže zvýšiť aj traumatizujúca alebo opakovaná epidurálna alebo spinálna punkcia. U pacientov je nutné často sledovať prejavy a príznaky neurologického poškodenia (napr. necitlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zaznamená neurologická porucha, je nevyhnutná urgentná diagnostika a liečba. Pred neuraxiálnou intervenciou má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorým sa má antikoagulačná liečba podať z dôvodu trombopropylaxie, zvážiť potenciálny prínos oproti riziku.

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s používaním apixabánu spolu so zavedenými intratekálnymi alebo epidurálnymi katétromi. V prípade takejto potreby a vychádzajúc z farmakokinetických údajov, musí uplynúť interval 20 – 30 hodín (t. j. 2 x biologický polčas) medzi poslednou dávkou apixabánu a odstránením katétra a minimálne jedna dávka sa má vynechať pred odstránením katétra. Nasledujúca dávka apixabánu sa môže podať minimálne 5 hodín po odstránení katétra. Tak ako u všetkých nových antikoagulancií sú skúsenosti s neuraxiálnou blokádou obmedzené a preto sa odporúča veľká opatrnosť pri používaní apixabánu za prítomnosti neuraxiálnej blokády.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o načasovaní zavedenia alebo odstránenia neuraxiálneho katétra u pediatrických pacientov počas liečby apixabánom. V takých prípadoch prerušte liečbu apixabánom a zvážte krátkodobu pôsobiace parenterálne antikoagulancium.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo pľúcna embolektómia

Apixabán sa neodporúča ako alternatíva k nefrakcionovanému heparínu u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože sa bezpečnosť a účinnosť apixabánu v týchto klinických situáciách nestanovili.

Pacienti s aktívnou formou rakoviny

Pacienti s aktívnou formou rakoviny môžu mať vyššie riziko venózných tromboembolických príhod a krvácajúcich príhod. Keď sa apixaban zvažuje na liečbu DVT alebo liečbu PE u pacientov s rakovinou, majú sa dôkladne zvážiť prínosy v porovnaní s rizikami (pozri aj časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Dospelí pacienti

Obmedzené klinické údaje naznačujú, že plazmatické koncentrácie apixabánu sú zvýšené u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min), ktorá môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. Na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp) sa má na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTEt) apixabán používať s opatrnosťou u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF majú pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) a pacienti so sérovou hladinou kreatinínu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) súvisiacou s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

U pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu neexistujú žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Pediatrickí pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neskúmali, a preto nemajú dostávať apixabán (pozri časti 4.2 a 5.2).

Starší ľudia

Zvyšujúci sa vek môže zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 5.2).

Tiež súbežné podávanie apixabánu s ASA u starších pacientov sa má používať opatrne z dôvodu potenciálne vyššieho rizika krvácania.

Telesná hmotnosť

U dospelých môže nízka telesná hmotnosť (< 60 kg) zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Apixabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) sa má používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov ALT/AST $> 2 \times$ ULN alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5 \times$ ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má apixabán u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby apixabánom sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene ako súčasť štandardného klinického hodnotenia.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

Interakcia s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a P-glykoproteínu (P-gp)

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov súbežne užívajúcich systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a pozakonazol) a inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir). Tieto liečivá môžu zvýšiť expozíciu apixabánu dvojnásobne (pozri časť 4.5), v prítomnosti ďalších faktorov, ktoré zvyšujú expozíciu apixabánu (napr. ťažká porucha funkcie obličiek), ešte viac.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Interakcia s induktormi CYP3A4 a P-gp

Súbežné použitie apixabánu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže viesť k ~50 % zníženiu expozície apixabánu. V klinickom skúšaní u pacientov s atriálnou fibriláciou sa pozorovala znížená účinnosť a vyššie riziko krvácania v porovnaní so samotným podaním apixabánu, ak sa apixabán podával spolu so silnými induktormi CYP3A4 a zároveň P-gp.

Na pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a aj P-gp sa vzťahujú nasledujúce odporúčania (pozri časť 4.5):

- na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu, na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a na prevenciu rekurentnej DVT a PE sa má apixabán používať s opatrnosťou;
- na liečbu DVT a liečbu PE sa apixabán nemá používať, pretože sa účinnosť môže oslabiť.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Chirurgický výkon pre fraktúru bedrového kĺbu

V klinických štúdiách na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti u pacientov, ktorí absolvujú chirurgický výkon pre fraktúru bedrového kĺbu sa apixabán neskúmal. Preto sa u týchto pacientov neodporúča.

Laboratórne parametre

Parametre zrážavosti [napr. protrombínový čas (*prothrombin time*, PT), INR a aktivovaný čiastočný tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT)] sú ovplyvnené tak, ako sa predpokladá podľa mechanizmu účinku apixabánu. Zmeny pozorované v týchto testoch zrážavosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú malé a podliehajú vysokému stupňu variability (pozri časť 5.1).

Informácie o pomocných látkach

Eliquis obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie apixabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne), silným inhibítorom CYP3A4 a P-gp, viedlo ku dvojnásobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu.

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súbežne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a pozakonazol) a inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir) (pozri časť 4.4).

Predpokladá sa, že liečivá, ktoré sa nepovažujú za silné inhibítory CYP3A4 ani P-gp (napr. amiodarón, klaritromycín, diltiazem, flukonazol, naproxén, chinidín, verapamil) zvyšujú plazmatickú koncentráciu apixabánu v menšom rozsahu. Nevyžaduje sa úprava dávky apixabánu, keď sa podáva súbežne s látkami, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp. Napríklad diltiazem (360 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibítor CYP3A4 a slabý inhibítor P-gp, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu C_{max} . Naproxén (jednorazová dávka 500 mg), inhibítor P-gp, ale nie inhibítor CYP3A4, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu. Klaritromycín (500 mg dvakrát denne), inhibítor P-gp a silný inhibítor CYP3A4, viedol k 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu.

Induktory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie apixabánu s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4 a P-gp, viedlo k približne 54 % zníženiu priemernej AUC a 42 % zníženiu priemernej C_{max} apixabánu. Súbežné používanie apixabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže tiež viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabánu. Pri súbežnej liečbe takýmito liekmi sa nevyžaduje úprava dávky apixabánu, avšak u pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a P-gp sa má apixabán na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu, na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a na prevenciu rekurentnej DVT a PE používať s opatrnosťou.

Apixabán sa neodporúča na liečbu DVT a PE u pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a P-gp, pretože sa účinnosť môže oslabiť (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá, inhibítory agregácie trombocytov, SSRI/SNRI a NSAID

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná, s výnimkou špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby, keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na zachovanie otvoreného centrálného venózneho alebo arteriálneho katétra alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu atriálnej fibrilácie (pozri časť 4.3).

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednotlivá dávka 40 mg) s apixabánom (jednotlivá dávka 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na anti-faktorovú Xa aktivitu.

Keď sa apixabán podal súbežne s 325 mg ASA jedenkrát denne, farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie neboli zjavné.

Súbežné podanie apixabánu s klopidoogrelom (75 mg jedenkrát denne) alebo s kombináciou 75 mg klopidoogrelu a 162 mg ASA jedenkrát denne alebo s prasugrelom (60 mg, po ktorých nasledovalo 10 mg jedenkrát denne) v klinických štúdiách fázy I nevykazovalo významný vzostup v čase krvácania ani ďalšiu inhibíciu agregácie trombocytov v porovnaní s podaním protidoštičkových látok bez apixabánu. Vzostupy testov zrážavosti (PT, INR a aPTT) sa zhodovali s účinkami samotného apixabánu.

Naproxén (500 mg), inhibítor P-gp, spôsobil 1,5-násobné zvýšenie priemernej AUC a 1,6-násobné zvýšenie C_{max} apixabánu. Korešpondujúce zvýšenia v testoch zrážavosti sa pozorovali pri apixabáne. Nepozorovali sa zmeny v účinku naproxénu na agregáciu trombocytov indukovanú kyselinou arachidónovou a po súbežnom podaní apixabánu s naproxénom sa nepozorovalo predĺženie času krvácania.

Napriek týmto zisteniam sa môžu vyskytnúť jedinci so silnejšou farmakodynamickou odpoveďou na súbežné podávanie protidoštičkových látok s apixabánom. Pri súbežnom podávaní apixabánu s SSRI/SNRI, NSAID, ASA a/alebo inhibítormi P2Y₁₂ je potrebná opatrnosť, pretože tieto lieky obvykle zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Skúsenosti so súbežným podávaním s inými inhibítormi agregácie trombocytov (ako sú antagonisty receptora GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrán alebo sulfipyrazón) alebo trombolitikami sú obmedzené. Keďže takéto liečivá zvyšujú riziko krvácania, neodporúča sa súbežné podávanie týchto liekov s apixabánom (pozri časť 4.4).

V štúdií CV185325 sa nehlásili žiadne klinicky významné krvácavé udalosti u 12 pediatrických pacientov súbežne liečených apixabánom a ASA $\leq$ 165 mg denne.

Iné súbežné liečby

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie pri súbežnom podávaní apixabánu s atenololom alebo famotidínom. Súbežné podávanie 10 mg apixabánu so 100 mg atenololu nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku apixabánu. Po súbežnom podaní týchto dvoch liečiv bola priemerná AUC apixabánu nižšia o 15 % a C_{max} nižšia 18 %, ako keď sa podali samostatne. Podanie 10 mg apixabánu so 40 mg famotidínu nemalo žiadny účinok na AUC alebo C_{max} apixabánu.

Účinok apixabánu na iné lieky

Štúdie *in vitro* preukázali, že apixabán nemá žiadny inhibičný účinok na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 alebo CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) a má slabý inhibičný účinok na aktivitu CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) pri koncentráciách, ktoré sú významne väčšie ako najvyššie plazmatické koncentrácie pozorované u pacientov. Apixabán neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentrácii do 20 μM . Preto sa neočakáva, že by apixabán ovplyvňoval metabolický klírens súbežne podaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami. Apixabán nie je významným inhibítorom P-gp.

V štúdiách so zdravými jedincami (pozri nižšie), apixabán významne nemenil farmakokinetiku digoxínu, naproxénu alebo atenololu.

Digoxín

Súbežné podanie apixabánu (20 mg jedenkrát denne) a digoxínu (0,25 mg jedenkrát denne), substrátu P-gp, neovplyvnilo AUC alebo C_{max} digoxínu. Preto apixabán neinhibuje transport substrátu sprostredkovaného P-gp.

Naproxén

Súbežné podanie jednotlivej dávky apixabánu (10 mg) a naproxénu (500 mg), bežne používaného NSAID, nemalo žiadny účinok na AUC alebo C_{max} naproxénu.

Atenolol

Súbežné podanie jednotlivej dávky apixabánu (10 mg) a atenololu (100 mg), bežného betablokátora, nezmenilo farmakokinetiku atenololu.

Aktívne uhlie

Podanie aktívneho uhlia znižuje expozíciu apixabánu (pozri časť 4.9).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa u pediatrických pacientov neuskutočnili.

Vyššie uvedené údaje o interakciách sa získali u dospelých a upozornenia uvedené v časti 4.4 sa majú brať do úvahy pre pediatrickú populáciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití apixabánu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu apixabánu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa apixabán alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie apixabánu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu apixabánom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách, ktorým sa podával apixabán, nepreukázali žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eliquis nemá, alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U dospelých sa bezpečnosť apixabánu skúmala v 7 klinických štúdiách fázy III zahŕňajúcich viac ako 21 000 pacientov: viac ako 5 000 pacientov v štúdiách VTEp počas priemernej celkovej expozície 20 dní, viac ako 11 000 pacientov v štúdiách NVAf počas priemernej celkovej expozície 1,7 roka a viac ako 4 000 pacientov v štúdiách liečby VTE (VTEt) počas priemernej celkovej expozície 221 dní (pozri časť 5.1).

Častými nežiaducimi reakciami boli krvácanie, kontúzia, epistaxa a hematóm (profil nežiaducich reakcií a frekvencie podľa indikácie, pozri v tabuľke 3).

V štúdiách VTEp sa celkovo u 11 % z pacientov liečených 2,5 mg apixabánu dvakrát denne objavili nežiaduce reakcie. V štúdiách apixabánu oproti enoxaparínu bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 10 %.

V štúdiách NVAf bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 24,3 % v štúdiu apixabánu oproti warfarínu a 9,6 % v štúdiu s apixabánom oproti kyseline acetylsalicylovej. V štúdiu apixabánu oproti warfarínu bol výskyt závažných ISTH krvácaní gastrointestinálneho traktu (zahŕňajúcich hornú časť GI, dolnú časť GI a rektálne krvácanie) pri

apixabáne 0,76 %/rok. Výskyt závažného intraokulárneho ISTH krvácania bol pri apixabáne 0,18 %/rok.

V štúdiách VTet bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 15,6 % v štúdiu apixabánu oproti enoxaparínu/warfarínu a 13,3 % v štúdiu apixabánu oproti placebo (pozri časť 5.1).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie zoradené do skupín podľa orgánových systémov a podľa frekvencie vyjadrenej nasledujúcimi kategóriami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov) u dospelých pre VTep, NVAf a VTet a u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov pre VTet a prevenciu rekurentného VTE.

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 3 pre pediatrických pacientov sú odvodené zo štúdie CV185325, v ktorej dostávali apixabán na liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE.

Tabuľka 3: Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Trieda orgánových systémov	Prevencia VTE u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTep)	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAf s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAf)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTet) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>				
Anémia	Časté	Časté	Časté	Časté
Trombocytopénia	Menej časté	Menej časté	Časté	Časté
<i>Poruchy imunitného systému</i>				
Precitlivosť, alergický edém a anafylaxia	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	Časté*
Pruritus	Menej časté	Menej časté	Menej časté*	Časté
Angioedém	Neznáme	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Krvácanie do mozgu†	Neznáme	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy oka</i>				
Krvácanie do oka (vrátane spojovkového krvácania)	Zriedkavé	Časté	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy ciev</i>				
Krvácanie, hematómy	Časté	Časté	Časté	Časté
Hypotenzia (vrátane procedurálnej hypotenzie)	Menej časté	Časté	Menej časté	Časté
Intraabdominálne krvácanie	Neznáme	Menej časté	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
Epistaxa	Menej časté	Časté	Časté	Veľmi časté
Hemoptýza	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Krvácanie do respiračného traktu	Neznáme	Zriedkavé	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				

Trieda orgánových systémov	Prevencia VTE u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp)	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
Nauzea	Časté	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Menej časté	Časté	Časté	Neznáme
Hemoroidálne krvácanie	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Krvácanie z úst	Neznáme	Menej časté	Časté	Neznáme
Hematochézia	Menej časté	Menej časté	Menej časté	Časté
Rektálne krvácanie, gingiválne krvácanie	Zriedkavé	Časté	Časté	Časté
Retroperitoneálne krvácanie	Neznáme	Zriedkavé	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>				
Abnormálny test funkcií pečene, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bilirubín v krvi	Menej časté	Menej časté	Menej časté	Časté
Zvýšená gamma-glutamyltransferáza	Menej časté	Časté	Časté	Neznáme
Zvýšená alanínaminotransferáza	Menej časté	Menej časté	Časté	Časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
Kožná vyrážka	Neznáme	Menej časté	Časté	Časté
Alopécia	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	Časté
Multiformný erytém	Neznáme	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Neznáme
Kožná vaskulitída	Neznáme	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
Krvácanie do svalov	Zriedkavé	Zriedkavé	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
Hematuria	Menej časté	Časté	Časté	Časté
Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami	Neznáme	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				
Abnormálne vaginálne krvácanie, urogenitálne krvácanie	Menej časté	Menej časté	Časté	Veľmi časté [§]
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
Krvácanie v mieste aplikácie	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				
Pozitívny test na okultné krvácanie	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>				
Kontúzia	Časté	Časté	Časté	Časté

Trieda orgánových systémov	Prevencia VTE u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp)	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
Hemorágia po zákroku (vrátane postprocedurálneho hematómu, krvácania z rán, hematómu v mieste prepichnutia cievy a krvácanie v mieste zavedenia katétra), sekrécia z rany, krvácanie v mieste incízie (vrátane hematómu v mieste incízie), operačná hemorágia	Menej časté	Menej časté	Menej časté	Časté
Traumatická hemorágia	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme

* V štúdií CV185057 (dlhodobá prevencia VTE) sa nevyskytol generalizovaný pruritus.

† Termín „krvácanie do mozgu“ zahŕňa všetky intrakraniálne alebo intraspínálne krvácania (napr. hemoragickú mozgovú prírodu alebo krvácanie do oblasti putamenu či mozočku, vnútrokomorové alebo subdurálne krvácania).

‡ Zahŕňa anafylaktickú reakciu, precitlivosť na liek a precitlivosť.

§ Zahŕňa silné menštruačné krvácanie, krvácanie medzi menštruáciami a vaginálne krvácanie.

Použitie apixabánu sa môže spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, ktoré môže vyústiť do posthemoragickej anémie. Prejavy, príznaky a závažnosť sa budú líšiť podľa lokality a stupňa alebo rozsahu krvácania (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť apixabánu sa skúmala v 1 klinickej štúdií fázy I a 3 klinických štúdiách fázy II/III zahŕňajúcich 970 pacientov. Z týchto pacientov 568 dostalo jednu alebo viacero dávok apixabánu pri priemernej celkovej expozícii 1, 24, 331 a 80 dní v tomto poradí (pozri časť 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabánu zodpovedajúce telesnej hmotnosti a liekovú formu zodpovedajúcu ich veku.

Celkovo bol bezpečnostný profil apixabánu u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do <18 rokov podobný bezpečnostnému profilu u dospelých a vo všeobecnosti bol konzistentný v rámci rôznych pediatrických vekových skupín.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pediatrických pacientov boli epistaxa a abnormálne vaginálne krvácanie (pozri tabuľku 3, profil nežiaducich reakcií a ich frekvencie podľa indikácie).

U pediatrických pacientov boli epistaxa (veľmi časté), abnormálne vaginálne krvácanie (veľmi časté), precitlivosť a anafylaxia (časté), pruritus (časté), hypotenzia (časté), hematochézia (časté), zvýšená aspartátaminotransferáza (časté), alopecia (časté) a hemorágia po zákroku (časté) hlásené častejšie v porovnaní s dospelými liečenými apixabánom, ale spadali do rovnakej kategórie podľa frekvencie ako u pediatrických pacientov v ramene so štandardnou zdravotnou starostlivosťou. Jedinou výnimkou bolo abnormálne vaginálne krvácanie, ktoré sa v ramene so štandardnou starostlivosťou hlásilo ako časté. Vo všetkých prípadoch okrem jedného boli hlásené zvýšenia pečenej transamináz u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú chemoterapiu na základnú malignitu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie apixabánom môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. V prípade komplikácií spôsobených krvácaním sa musí liečba ukončiť a vyšetriť zdroj krvácania. Je potrebné zvážiť začatie vhodnej liečby, napr. chirurgickej hemostázy, transfúzie čerstvej zmrazenej plazmy alebo podávania látky na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných klinických štúdiách sa u zdravých dospelých jedincov, ktorým sa podával apixabán perorálne v dávkach do 50 mg denne počas 3 – 7 dní (25 mg dvakrát denne (BID) počas 7 dní alebo 50 mg jedenkrát denne (QD) počas 3 dni), neprejavili žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie.

U zdravých dospelých osôb znížilo podanie aktívneho uhlia 2 a 6 hodín po požití 20 mg dávky apixabánu priemernú AUC apixabánu o 50 % a 27 %, v uvedenom poradí, a nemalo žiadny vplyv na C_{max} . Keď bolo aktívne uhlie podané 2 a 6 hodín po apixabáne, priemerný polčas apixabánu klesol z 13,4 hodín, kedy sa apixabán podal samostatne, na 5,3 hodín a 4,9 hodín v uvedenom poradí. Podávanie aktívneho uhlia môže byť teda užitočné pri zvládaní predávkovania apixabánom alebo náhodného požitia.

Hemodialýza znížila AUC apixabánu o 14 % u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD), keď sa podala jednorazová dávka apixabánu 5 mg perorálne. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania apixabánom.

V situáciách, v ktorých je kvôli život ohrozujúcemu alebo nekontrolovanému krvácaniu potrebné zvrátenie antikoagulácie, je pre dospelých k dispozícii špecifické antidotum na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (andexanet alfa) (pozri časť 4.4). Možno zvážiť aj podanie koncentrátov protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrates*, PCC) alebo rekombinantného faktora VIIa. Zrušenie farmakodynamických účinkov apixabánu preukázané zmenami v teste na tvorbu trombínu bolo zrejme na konci infúzie a začiatkové hodnoty boli dosiahnuté v priebehu 4 hodín po začatí 30-minútovej infúzie 4-faktorového PCC u zdravých jedincov. Nie sú však žiadne klinické skúsenosti s použitím 4-faktorových PCC na zastavenie krvácania u jednotlivcov, ktorí dostali apixabán. V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s použitím rekombinantného faktora VIIa u jedincov užívajúcich apixabán. Môže sa zvážiť opätovné dávkovanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšenia krvácania.

Špecifické antidotum na zvrátenie farmakodynamického účinku apixabánu prostredníctvom jeho antagonizovania (andexanet alfa) sa v pediatrickej populácii nestanovilo (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre andexanet alfa). Môže sa zvážiť aj transfúzia čerstvej zmrazenej plazmy alebo podanie PCC alebo rekombinantného faktora VIIa.

V závislosti na lokálnej dostupnosti sa v prípade rozsiahleho krvácania môže zvážiť konzultácia experta na koaguláciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa, ATC kód: B01AF02

Mechanizmus účinku

Apixabán je silný perorálny reverzibilný priamy a vysoko selektívny inhibítor faktora Xa. Pre svoju antitrombotickú aktivitu si nevyžaduje antitrombín III. Apixabán inhibuje voľný a na krvnú zrazeninu viazaný faktor Xa a aktivitu protrombinázy. Apixabán nemá žiadne priame účinky na agregáciu trombocytov, ale nepriamo inhibuje agregáciu trombocytov vyvolanú trombínom. Inhibíciou faktora Xa apixabán zabráňuje tvorbe trombínu a vzniku trombu. Predklinické štúdie s apixabánom na zvieratách preukázali antitrombotický účinok v prevencii arteriálnej a venózne trombozy v dávkach, ktoré zachovávajú (umožňujú) hemostázu.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabánu reflektujú mechanizmus účinku (inhibícia FXa). V dôsledku inhibície FXa apixabán predlžuje testy zrážavosti, ako protrombínový čas (PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). U dospelých sú zmeny pozorované v týchto testoch zrážavosti v očakávaných terapeutických dávkach malé a podliehajú vysokému stupňu variability. Neodporúčajú sa na hodnotenie farmakodynamických účinkov apixabánu. V teste na tvorbu trombínu znížil apixabán potenciál endogénneho trombínu, mieru tvorby trombínu v ľudskej plazme.

Apixabán vykazuje aj anti-faktorovú Xa aktivitu (AXA), čo je zrejmé zo zníženia enzýmovej aktivity faktora Xa v mnohých komerčných súpravách anti-faktora Xa, avšak výsledky medzi jednotlivými súpravami sa líšia. Údaje z klinických štúdií u dospelých sú dostupné len z chromogénneho testu Rotachrom® Heparin. Anti-faktorová Xa aktivita vykazuje blízky priamy lineárny vzťah s plazmatickou koncentráciou apixabánu, s maximálnymi hodnotami v čase maximálnych koncentrácií apixabánu v plazme. Vzťah medzi plazmatickými koncentraciami apixabánu a anti-faktorovou Xa aktivitou je približne lineárny v širokom rozpätí dávkovania apixabánu. Výsledky z pediatrických štúdií s apixabánom indikujú, že lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a AXA je konzistentný s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých. To podporuje dokumentovaný mechanizmus účinku apixabánu ako selektívneho inhibítora FXa.

Tabuľka 4 zobrazuje očakávanú expozíciu v rovnovážnom stave a anti-faktorovú Xa aktivitu pre každú indikáciu u dospelých. U pacientov užívajúcich apixabán na prevenciu VTE po náhrade bedrového alebo kolenného kĺbu výsledky ukazujú menej než 1,6-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni. U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení užívajúcich apixabán na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie, výsledky ukazujú menej ako 1,7-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni. U pacientov užívajúcich apixabán na liečbu DVT a PE alebo na prevenciu rekurentnej DVT a PE výsledky ukazujú menej ako 2,2-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni.

Tabuľka 4: Očakávaná expozícia apixabánu v rovnovážnom stave a anti-faktorová Xa aktivita

	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-faktorová Xa aktivita, max. (IU/ml)	Apix. anti-faktorová Xa aktivita, min. (IU/ml)
	Medián [5., 95. percentil]			
Prevencia VTE: elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu				
2,5 mg dvakrát denne	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie: NVAF				
2,5 mg dvakrát denne*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dvakrát denne	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt)				
2,5 mg dvakrát denne	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]

	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-faktorová Xa aktivita, max. (IU/ml)	Apix. anti-faktorová Xa aktivita, min. (IU/ml)
	Medián [5., 95. percentil]			
5 mg dvakrát denne	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dvakrát denne	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populácia so zníženou dávkou, ktorá je založená na 2 z 3 kritérií zníženia dávky v štúdií ARISTOTLE.

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu (napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon).

Pediatrická populácia

Pediatrické štúdie s apixabánom využívali kvapalnú anti-Xa apixabánový test STA[®]. Výsledky z týchto štúdií indikujú, že lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a anti-faktorovou Xa aktivitou (AXA) je konzistentný s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých. To podporuje dokumentovaný mechanizmus účinku apixabánu ako selektívneho inhibítora FXa.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 9 až ≥ 35 kg v štúdií CV185155 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 30,3 (22) ng/ml a C_{maxss} 80,8 (16,8) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA s použitím pediatrického dávkovacieho režimu boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 6 až ≥ 35 kg v štúdií CV185362 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 67,1 (30,2) ng/ml do 213 (41,7) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 71,3 (61,3) ng/ml a C_{maxss} 230 (39,5) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA s použitím pediatrického dávkovacieho režimu boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 6 až ≥ 35 kg v štúdií CV185325 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 47,1 (57,2) ng/ml do 146 (40,2) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 50 (54,5) ng/ml a C_{maxss} 144 (36,9) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA s použitím pediatrického dávkovacieho režimu boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

Predpokladaná expozícia v ustálenom stave a anti-faktorová Xa aktivita pre pediatrické štúdie naznačujú, že fluktuácia koncentrácií apixabánu od maximálnych po minimálne v ustálenom stave a úrovne AXA boli približne 3-násobné (min., max.: 2,65 – 3,22) v celkovej populácii.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenčia VTE (VTEp): elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu

Klinický program s apixabánom bol navrhnutý tak, aby ukázal účinnosť a bezpečnosť apixabánu v prevencii VTE u širokého spektra dospelých pacientov absolvujúcich elektívny chirurgický výkon na náhradu bedrového alebo kolenného kĺbu. Celkové množstvo 8 464 pacientov sa randomizovalo do dvoch pivotných, dvojito zaslepených, medzinárodných štúdií porovnávajúcich 2,5 mg apixabánu podávaného perorálne dvakrát denne (4 236 pacientov) alebo 40 mg enoxaparínu podávaného jedenkrát denne (4 228 pacientov). Zahnutých bolo 1 262 (618 v skupine s apixabánom) 75-ročných

alebo starších pacientov, 1 004 pacientov (499 v skupine s apixabánom) s nízkou telesnou hmotnosťou (≤ 60 kg), 1 495 pacientov (743 v skupine s apixabánom) s BMI ≥ 33 kg/m² a 415 pacientov (203 v skupine s apixabánom) so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Štúdie ADVANCE-3 sa zúčastnilo 5 407 pacientov absolvujúcich elektívny chirurgický výkon na náhradu bedrového kĺbu a štúdie ADVANCE-2 sa zúčastnilo 3 057 pacientov absolvujúcich elektívny chirurgický výkon na náhradu kolenného kĺbu. Jedinci dostávali buď 2,5 mg apixabánu perorálne dvakrát denne (p.o. BID), alebo 40 mg enoxaparín subkutánne jedenkrát denne (s.c. QD). Prvá dávka apixabánu sa podávala 12 – 24 hodín po operácii, zatiaľ čo enoxaparín sa začal podávať 9 – 15 hodín pred operáciou. Apixabán aj enoxaparín sa v štúdi ADVANCE-3 podávali 32 – 38 dní a v štúdi ADVANCE-2 10-14 dní.

Podľa anamnestických údajov populácie skúmanej v štúdiách ADVANCE-3 a ADVANCE-2 (8 464 pacientov) malo 46 % hypertenziu, 10 % hyperlipidémiu, 9 % diabetes a 8 % chorobu koronárnych artérií.

V porovnaní s enoxaparínom apixabán pri elektívnej náhrade bedrového alebo kolenného kĺbu preukázal štatisticky vyššie zníženie primárneho koncového ukazovateľa, zloženého zo všetkých VTE (venózneho tromboembolizmu)/všetkých prípadov úmrtí a hlavného koncového ukazovateľa VTE, zloženého z proximálnej DVT (distálnej venózne trombozy), nefatálnej PE (plúcnej embólie) a úmrtia v súvislosti s VTE (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z pivotných štúdií fázy III

Štúdia	ADVANCE-3 (bedrový kĺb)			ADVANCE-2 (koleno)		
Terapeutická dávka v štúdi Dĺžka liečby	Apixabán 2,5 mg p.o. dvakrát denne 35 ± 3 dni	Enoxaparín 40 mg s.c. jedenkrát denne 35 ± 3 dni	hodnota p	Apixabán 2,5 mg p.o. dvakrát denne 12 ± 2 dni	Enoxaparín 40 mg s.c. jedenkrát denne 12 ± 2 dni	hodnota p
Celkový počet VTE/všetkých prípadov úmrtí						
Počet príhod/pacientov	27/1 949 1,39 %	74/1 917 3,86 %	< 0,0001	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	< 0,0001
Miera výskytu príhod						
Relatívne riziko 95 % CI	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Hlavný koncový ukazovateľ VTE						
Počet príhod/pacientov	10/2 199 0,45 %	25/2 195 1,14 %	0,0107	13/1 195 1,09 %	26/1 199 2,17 %	0,0373
Miera výskytu príhod						
Relatívne riziko 95 % CI	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Bezpečnostné koncové ukazovatele rozsiahleho krvácania, zložené zo závažného a CRNM krvácania a všetkých príhod krvácania ukazujú podobné hodnoty u pacientov liečených 2,5 mg apixabánu v porovnaní so 40 mg enoxaparínu (pozri tabuľku 6). Všetky kritériá krvácania zahŕňali krvácanie v mieste zákroku.

Tabuľka 6: Výsledky krvácania z pivotných štúdií fázy III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixabán 2,5 mg p.o. dvakrát denne 35 ± 3 dni	Enoxaparín 40 mg s.c. jedenkrát denne 35 ± 3 dni	Apixabán 2,5 mg p.o. dvakrát denne 12 ± 2 dni	Enoxaparín 40 mg s.c. jedenkrát denne 12 ± 2 dni
Všetci liečení	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Obdobie liečby ¹				
Závažné	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatálne	0	0	0	0
Závažné + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Všetky	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Pooperačné obdobie liečby ²				
Závažné	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatálne	0	0	0	0
Závažné + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Všetky	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

* Všetky kritériá na hodnotenie krvácania zahŕňali aj krvácanie v mieste zákroku.

¹ Zahŕňa príhody, ktoré sa objavili po prvej dávke enoxaparínu (pred operáciou).

² Zahŕňa príhody, ktoré sa objavili po prvej dávke apixabánu (po operácii).

Celkový výskyt nežiaducich reakcií, ako krvácanie, anémia, abnormality hladín transamináz (napr. hladiny ALT) bol v štúdiách fázy II a III, pri elektívnom chirurgickom výkone na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu, u pacientov liečených apixabánom numericky nižšie v porovnaní s enoxaparínom.

V štúdií s pacientmi absolvujúcimi náhradu kolenného kĺbu sa počas plánovaného obdobia liečby diagnostikovali v skupine s apixabánom 4 príhody pľúcnej embólie (PE) oproti žiadnemu prípadu v skupine s enoxaparínom. K tomuto vyššiemu počtu PE nemožno poskytnúť žiadne vysvetlenie.

Prevenčia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF)

Celkovo 23 799 dospelých pacientov bolo randomizovaných do klinického programu (ARISTOTLE: porovnanie apixabánu a warfarínu, AVERROES: porovnanie apixabánu a ASA) zahŕňajúc 11 927 pacientov randomizovaných na apixabán. Program bol navrhnutý na preukázanie účinnosti a bezpečnosti apixabánu na prevenciu mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF) a s jedným alebo viacerými ďalšími rizikovými faktormi, ako:

- predchádzajúca mozgová príhoda alebo prechodný ischemický atak (TIA)
- vek ≥ 75 rokov
- hypertenzia
- diabetes mellitus
- symptomatické srdcové zlyhanie (NYHA trieda ≥ II)

Štúdia ARISTOTLE

V štúdií ARISTOTLE bolo celkovo 18 201 dospelých pacientov randomizovaných na dvojito zaslepenú liečbu apixabánom v dávke 5 mg dvakrát denne (alebo 2,5 mg dvakrát denne u vybraných pacientov [4,7 %], pozri časť 4.2) alebo warfarínom (cieľový rozsah INR 2,0 – 3,0). Pacienti boli v štúdií vystavení skúmanému liečivu v priemere 20 mesiacov. Priemerný vek bol 69,1 rokov, priemerné CHADS₂ skóre bolo 2,1 a 18,9 % pacientov malo v minulosti mozgovú príhodu alebo TIA.

Apixabán v štúdií dosiahol štatisticky významnú prevahu v primárnom koncovom ukazovateli prevencie mozgovej príhody (hemoragickej alebo ischemickej) a systémovej embólie (pozri tabuľku 7) v porovnaní s warfarínom.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdiu ARISTOTLE

	Apixabán N=9 120 n (%/rok)	Warfarín N=9 081 n (%/rok)	Pomer rizika (95 % IS)	p- hodnota
Mozgová príhoda alebo systémová embólia	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Mozgová príhoda				
Ischemická alebo nešpecifická	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragická	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Systémová embólia	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Medián percenta času, kedy boli pacienti randomizovaní na warfarín v terapeutickom rozsahu (TTR) (INR 2 - 3), bol 66 %.

Apixabán preukázal zníženie mozgovej príhody a systémovej embólie v porovnaní s warfarínom naprieč rôznymi úrovňami TTR podľa centier; v rámci najvyššieho kvartilu TTR podľa centier bol pomer rizika pre apixabán oproti warfarínu 0,73 (95 % IS; 0,38; 1,40).

Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele závažného krvácania a úmrtia z akejkoľvek príčiny sa testovali pomocou vopred špecifikovanej hierarchickej testovacej stratégie na kontrolu celkovej chyby typu I v klinickom skúšaní. Štatisticky významná prevaha sa tiež dosiahla v kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch závažného krvácania a tiež v úmrtí z akejkoľvek príčiny (pozri tabuľku 8). Pri zlepšenom sledovaní INR sa znížili pozorované benefity apixabánu v porovnaní s warfarínom týkajúce sa úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Tabuľka 8: Sekundárne koncové ukazovatele u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdiu ARISTOTLE

	Apixabán N = 9 088 n (%/rok)	Warfarín N = 9 052 n (%/rok)	Pomer rizika (95 % IS)	p-hodnota
Výsledky krvácania				
Závažné*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatálne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniálne	52 (0,33)	122 (0,80)		
Závažné + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Všetky	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Iné koncové ukazovatele				
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarkt myokardu	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Závažné krvácanie definované podľa kritérií Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH).

† Klinicky relevantné nežávažné

Celková miera prerušenia z dôvodu nežiaducich reakcií v štúdiu ARISTOTLE bola 1,8 % pre apixabán a 2,6 % pre warfarín.

Výsledky účinnosti pre vopred špecifikované podskupiny, vrátane CHADS₂ skóre, veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu funkcie obličiek, predchádzajúcej mozgovej príhody alebo TIA a diabetu, boli zhodné s primárnymi výsledkami účinnosti pre celkovú populáciu skúmanú v klinickom skúšaní.

Incidencia ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) definovaných závažných gastrointestinálních krvácení (vrátane krvácania do horného GI traktu, do dolného GI traktu a rektálneho krvácania) bolo 0,76 %/rok na apixabáne a 0,86 %/rok na warfaríne.

Výsledky závažného krvácania pre vopred špecifikované podskupiny, vrátane CHADS₂ skóre, veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu funkcie obličiek, predchádzajúcej mozgovej príhody alebo TIA a diabetu, boli zhodné s výsledkami pre celkovú populáciu skúmanú v klinickom skúšaní.

Štúdia AVERROES

V štúdií AVERROES bolo randomizovaných celkovo 5 598 dospelých pacientov, považovaných skúšajúcimi za nevhodných pre VKA, na liečbu s apixabánom v dávke 5 mg dvakrát denne (alebo 2,5 mg dvakrát denne u vybraných pacientov [6,4 %], pozri časť 4.2) alebo ASA. ASA sa podávala jedenkrát denne v dávke 81 mg (64%), 162 (26,9 %), 243 (2,1 %) alebo 324 mg (6,6 %) podľa uváženia skúšajúceho. Pacienti boli vystavení skúmanému liečivu v priemere 14 mesiacov. Priemerný vek bol 69,9 rokov, priemerné CHADS₂ skóre bolo 2,0 a 13,6 % pacientov malo v minulosti mozgovú príhodu alebo TIA.

Časté dôvody nevhodnosti pre liečbu VKA v štúdií AVERROES zahŕňali neschopnosť/nepravdepodobnosť dosiahnutia INR v požadovaných intervaloch (42,6 %), pacient odmietol liečbu s VKA (37,4 %), CHADS₂ skóre = 1 a lekár neodporučil VKA (21,3 %), na pacienta sa nedalo spoľahnúť, že bude užívať liek VKA podľa predpisu (15,0 %) a náročnosť/očakávaná náročnosť kontaktovania pacienta v prípade urgentnej zmeny dávky (11,7 %).

Štúdia AVERROES bola ukončená predčasne na základe odporúčania nezávislého Výboru pre monitorovanie údajov z dôvodu jasného dôkazu zníženia mozgovej príhody a systémovej embólie s prijateľným bezpečnostným profilom.

Celková miera prerušenia z dôvodu nežiaducich reakcií v štúdií AVERROES bola 1,5 % pre apixabán a 1,3 % pre ASA.

V štúdií dosiahol apixabán štatisticky významnú prevahu v primárnom koncovom ukazovateli prevencie mozgovej príhody (hemoragickej, ischemickej alebo nešpecifikovanej) alebo systémovej embólie (pozri tabuľku 9) v porovnaní s ASA.

Tabuľka 9: Kľúčové výsledky účinnosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdií AVERROES

	Apixabán N = 2 807 n (%/rok)	ASA N = 2 791 n (%/rok)	Pomer rizika (95 % IS)	p- hodnota
Mozgová príhoda alebo systémová embólia*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Mozgová príhoda				
Ischemická alebo nešpecifická	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragická	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Systémová embólia	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Mozgová príhoda, systémová embólia, IM alebo vaskulárne úmrtie*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarkt myokardu	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskulárne úmrtie	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Úmrtie z akejkoľvek príčiny †	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Hodnotené sekvenčnou testovacou stratégiou navrhnutou na kontrolu celkovej chyby typu I v klinickom skúšaní

† Sekundárny koncový ukazovateľ.

V incidencii závažného krvácania sa nezistil žiadny štatisticky významný rozdiel medzi apixabánom a ASA (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10: Krvácavé udalosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdií AVERROES

	Apixabán N = 2 798 n (%/rok)	ASA N = 2 780 n (%/rok)	Pomer rizika (95 % IS)	p- hodnota
Závažné*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatálne, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniálne, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Závažné + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Všetky	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Závažné krvácanie definované podľa kritérií Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (ISTH).

† Klinicky relevantné, nezávažné

Pacienti s NVAF s ACS a/alebo podstupujúci PCI

Do štúdie AUGUSTUS, otvorenej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie s 2x2 faktoriálnym dizajnovým skúšaním sa zapojilo 4 614 dospelých pacientov s NVAF, ktorí mali ACS (43 %) a/alebo podstúpili PCI (56 %). Všetci pacienti dostávali základnú liečbu s inhibítorom P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) predpísanú podľa lokálnych štandardných terapeutických postupov.

Do 14 dní po ACS a/alebo PCI boli pacienti randomizovaní buď do skupiny s apixabánom 5 mg dvakrát denne (2,5 mg dvakrát denne, ak boli splnené dve alebo viaceré kritériá na zníženie dávky; 4,2 % dostávalo nižšiu dávku), alebo do skupiny s VKA, ktorým bola podávaná buď ASA (81 mg jedenkrát denne) alebo placebo. Priemerný vek bol 69,9 roka, 94 % randomizovaných pacientov malo skóre CHA₂DS₂-VASC > 2 a 47 % malo skóre HAS-BLED > 3. U pacientov, ktorí boli randomizovaní na VKA, bol podiel času v terapeutickom rozsahu (TTR) (INR 2-3) 56 %, s 32 % času pod TTR a 12 % času nad TTR.

Primárnym cieľom štúdie AUGUSTUS bolo vyhodnotiť bezpečnosť, pričom primárnym koncovým ukazovateľom bolo ISTH závažné krvácanie alebo CRNM krvácanie. Pri porovnaní apixabánu oproti VKA došlo k primárnemu bezpečnostnému koncovému ukazovateľu ISTH závažného alebo CRNM krvácania v 6. mesiaci u 241 (10,5 %) pacientov v apixabánovom ramene a u 332 (14,7 %) pacientov vo VKA ramene (HR = 0,69, 95 % IS: 0,58, 0,82; 2-stranné p < 0,0001 pre non-inferioritu a p < 0,0001 pre superioritu). Pre VKA ďalšie analýzy využívajúce podskupiny podľa TTR dokázali, že najvyššia miera krvácania sa spája s najnižším kvartilom TTR. Miera krvácania bola podobná medzi apixabánom a najvyšším kvartilom TTR.

Pri porovnaní ASA oproti placebo došlo k primárnemu bezpečnostnému koncovému ukazovateľu ISTH závažného alebo CRNM krvácania v 6. mesiaci u 367 (16,1 %) pacientov v ASA ramene a u 204 (9,0 %) pacientov v placebo ramene (HR = 1,88, 95 % IS: 1,58, 2,23; dvojstranné p < 0,0001).

Konkrétne u pacientov liečených apixabánom došlo k závažnému krvácaniu alebo k CRNM krvácaniu u 157 (13,7 %) pacientov v ASA ramene a u 84 (7,4 %) pacientov v placebo ramene. U pacientov liečených VKA došlo k závažnému alebo CRNM krvácaniu u 208 (18,5 %) pacientov v ASA ramene a u 122 (10,8 %) pacientov v placebo ramene.

Ďalšie účinky liečby sa vyhodnocovali ako sekundárny cieľ štúdie so zloženými koncovými ukazovateľmi.

Pri porovnaní apixabánu oproti VKA došlo k zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo opakovanej hospitalizácie u 541 (23,5 %) pacientov v apixabánovom ramene a u 632 (27,4 %) pacientov vo VKA ramene. K zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo ischemickej udalosti (mozgová príhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu alebo urgentná revaskularizácia) došlo u 170 (7,4 %) pacientov v apixabánovom ramene a u 182 (7,9 %) pacientov vo VKA ramene.

Pri porovnaní ASA oproti placebo došlo k zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo opakovanej hospitalizácie u 604 (26,2 %) pacientov v ASA ramene a u 569 (24,7 %) pacientov v placebo ramene. K zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo ischemickej udalosti (mozgová príhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu alebo urgentná revaskularizácia) došlo u 163 (7,1 %) pacientov v ASA ramene a u 189 (8,2 %) pacientov v placebo ramene.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

Do štúdie EMANATE, otvorenej, multicentrickej štúdie, bolo zapojených 1 500 dospelých pacientov, ktorí predtým buď neužívali perorálnu antikoagulačnú liečbu, alebo sa ňou liečili menej ako 48 hodín, a u ktorých bola plánovaná kardioverzia z dôvodu NVAF. Pacienti sa v pomere 1 : 1 randomizovali na apixabán alebo na heparín a/alebo VKA na prevenciu kardiovaskulárnych príhod. Elektrická a/alebo farmakologická kardioverzia sa uskutočňovala po najmenej 5 dávkach apixabánu 5 mg dvakrát denne (alebo 2,5 mg dvakrát denne u vybraných pacientov (pozri časť 4.2)) alebo najmenej 2 hodiny po 10 mg nasycovacej dávke (alebo 5 mg nasycovacej dávke u vybraných pacientov (pozri časť 4.2)), ak bola potrebná skoršia kardioverzia. V skupine s apixabánom dostalo nasycovaciu dávku 342 pacientov (331 pacientov dostalo 10 mg dávku a 11 pacientov dostalo 5 mg dávku).

V skupine s apixabánom (n = 753) nedošlo k žiadnej mozgovej príhode (0 %) a ku 6 (0,80 %) mozgovým príhodám došlo v skupine s heparínom a/alebo VKA (n = 747; RR 0,00, 95 % CI 0,00; 0,64). K úmrtiu z akejkoľvek príčiny došlo u 2 pacientov (0,27 %) v skupine s apixabánom a u 1 pacienta (0,13 %) v skupine s heparínom a/alebo VKA. Neboli hlásené žiadne systémové embolické príhody.

V skupine s apixabánom došlo u 3 pacientov (0,41 %) k príhodám závažného krvácania a u 11 (1,50 %) pacientov k príhodám klinicky významného nezávažného (clinically relevant non-major, CRNM) krvácania, v porovnaní so 6 pacientmi (0,83 %), u ktorých došlo k príhodám závažného krvácania, a 13 pacientmi (1,80 %), u ktorých došlo k príhodám klinicky významného nezávažného (clinically relevant non-major, CRNM) krvácania, v skupine s heparínom a/alebo VKA.

Táto prieskumná štúdia dokázala porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť liečebnej skupiny s apixabánom a liečebnej skupiny s heparínom a/alebo VKA v podmienkach kardioverzie.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt)

Klinický program pre dospelých (AMPLIFY: apixabán oproti enoxaparínu/warfarínu, AMPLIFY-EXT: apixabán oproti placebo) bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť a bezpečnosť apixabánu v liečbe DVT a/alebo PE (AMPLIFY) a predĺženej terapii na prevenciu rekurentnej DVT a/alebo PE nasledujúcej po 6 až 12 mesiacoch antikoagulačnej liečby DVT a/alebo PE (AMPLIFY-EXT). Obidve štúdie boli randomizované, dvojito zaslepené, multinárodné skúšania s paralelnými skupinami u pacientov so symptomatickou proximálnou DVT alebo symptomatickou PE. Všetky kľúčové ukazovatele bezpečnosti a účinnosti boli posudzované nezávislou zaslepenou komisiou.

Štúdia AMPLIFY

V štúdii AMPLIFY bolo randomizovaných celkovo 5 395 dospelých pacientov liečených apixabánom 10 mg perorálne dvakrát denne počas 7 dní, po ktorých nasledovala liečba apixabánom 5 mg perorálne dvakrát denne počas 6 mesiacov, alebo enoxaparínom v dávke 1 mg/kg dvakrát denne subkutánne počas minimálne 5 dní (do INR $\geq$ 2) a warfarínom (cieľový rozsah INR 2,0 – 3,0) perorálne počas 6 mesiacov.

Priemerný vek bol 56,9 rokov a 89,8 % randomizovaných pacientov malo nevyprovokované príhody VTE.

U pacientov randomizovaných na warfarín bolo priemerné percentuálne vyjadrenie času v terapeutickom rozsahu (INR 2,0 – 3,0) 60,9. Pri apixabáne sa preukázalo zníženie výskytu rekurentnej symptomatickej VTE alebo úmrtia súvisiaceho s VTE naprieč rôznymi úrovňami TTR podľa centier; v rámci najvyššieho kvartilu TTR podľa centier bolo relatívne riziko pri apixabáne oproti enoxaparínu/warfarínu 0,79 (95 % IS, 0,39; 1,61).

V štúdiu sa preukázalo, že apixabán je noninferiorný voči enoxaparínu/warfarínu v kombinovanom primárnom cieľovom ukazovateli posudzovanej rekurentnej VTE (DVT bez fatálneho konca alebo PE bez fatálneho konca) alebo úmrtia súvisiaceho s VTE (pozri tabuľku 11).

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti v štúdiu AMPLIFY

	Apixabán N = 2 609 n (%)	Enoxaparín/ warfarín N = 2 635 n (%)	Relatívne riziko (95 % IS)
VTE alebo úmrtie súvisiace s VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
Úmrtie súvisiace s VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
Úmrtie súvisiace s VTE alebo CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, úmrtie súvisiace s VTE alebo závažné krvácanie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Noninferiorné v porovnaní s enoxaparínom/warfarínom (hodnota $p < 0,0001$)

Účinnosť apixabánu bola v úvodnej liečbe VTE konzistentná medzi pacientmi, ktorí sa liečili na PE [relatívne riziko 0,9; 95 % IS (0,5; 1,6)] alebo DVT [relatívne riziko 0,8; 95 % IS (0,5; 1,3)]. Účinnosť v podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, index telesnej hmotnosti (BMI), funkciu obličiek, rozsah indexu PE, polohu DVT trombu a predchádzajúce používanie parenterálneho heparínu bola vo všeobecnosti konzistentná.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie. V štúdiu bol apixabán štatisticky superiorný voči enoxaparínu/warfarínu v primárnom cieľovom ukazovateli bezpečnosti [relatívne riziko 0,31; 95 % interval spoľahlivosti (0,17; 0,55), hodnota $p < 0,0001$] (pozri tabuľku 12).

Tabuľka 12: Výsledky krvácania v štúdiu AMPLIFY

	Apixabán N = 2 676 n (%)	Enoxaparín/ warfarín N = 2 689 n (%)	Relatívne riziko (95 % IS)
Závažné	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Závažné + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Nezávažné	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Všetky	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Posudzované závažné krvácanie a CRNM krvácanie v ktoromkoľvek anatomickom mieste bolo vo všeobecnosti nižšie v skupine s apixabánom na základe porovnania s enoxaparínom/warfarínom. Posudzované závažné ISTH gastrointestinálne krvácanie sa objavilo u 6 (0,2 %) pacientov liečených apixabánom a 17 (0,6 %) pacientov liečených enoxaparínom/warfarínom.

Štúdia AMPLIFY-EXT

V štúdiu AMPLIFY-EXT bolo randomizovaných celkovo 2 482 dospelých pacientov na liečbu apixabánom 2,5 mg perorálne dvakrát denne, apixabánom 5 mg perorálne dvakrát denne alebo placebo počas 12 mesiacov po dokončení 6 až 12 mesiacov úvodnej antikoagulačnej liečby. Z týchto pacientov sa 836 pacientov (33,7 %) zúčastnilo štúdie AMPLIFY pred zaradením do štúdie AMPLIFY-EXT.

Priemerný vek bol 56,7 rokov a 91,7 % randomizovaných pacientov malo nevyprovokované príhody VTE.

V štúdií boli obidve dávky apixabánu štatisticky superiórne voči placebo v primárnom cieľovom ukazovateli rekurentnej symptomatickej VTE (DVT bez fatálneho konca alebo PE bez fatálneho konca) alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny (pozri tabuľku 13).

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti v štúdií AMPLIFY-EXT

	Apixabán	Apixabán	Placebo	Relatívne riziko (95 % IS)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apix 2,5 mg oproti placebo	Apix 5,0 mg oproti placebo
	n (%)				
Rekurentná VTE alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny	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)		
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentná VTE alebo úmrtie súvisiace s VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Rekurentná VTE alebo úmrtie súvisiace s CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
DVT bez fatálneho konca [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
PE bez fatálneho konca [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Úmrtie súvisiace s VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] hodnota $p < 0,0001$

* U pacientov s viac ako jednou príhodou prispievajúcou ku kompozitnému cieľovému ukazovateľu sa hlásila len prvá príhoda (napr. ak sa u jedinca objavila DVT a potom aj PE, hlásila sa len DVT)

[†] U konkrétnych jednotlivcov sa mohla objaviť viac ako jedna udalosť a mohla byť uvedená v oboch klasifikáciách.

Účinnosť apixabánu na prevenciu rekurentnej VTE sa naprieč podskupinami zahŕňajúcimi vek, pohlavie, BMI a funkciu obličiek zachovala.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie počas obdobia liečby. Výskyt závažného krvácania pri oboch dávkach apixabánu sa v štúdií štatisticky neodlišoval od placebo. Neobjavil sa žiadny štatisticky významný rozdiel vo výskyte závažného + CRNM krvácania, nezávažného krvácania a všetkých krvácaní medzi pacientami liečenými 2,5 mg apixabánu dvakrát denne a pacientami užívajúcimi placebo (pozri tabuľku 14).

Tabuľka 14: Výsledky krvácania v štúdiu AMPLIFY-EXT

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

Posudzované závažné ISTH gastrointestinálne krvácanie sa objavilo u 1 (0,1 %) pacienta liečeného apixabánom v dávke 5 mg dvakrát denne, v dávke 2,5 mg dvakrát denne sa takéto krvácanie neobjavilo u žiadneho pacienta a objavilo sa u 1 (0,1 %) pacienta užívajúceho placebo.

Pediatrická populácia

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov

Štúdia CV185325 bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná, nezaslepená, multicentrická štúdia apixabánu na liečbu VTE u pediatrických pacientov. Táto deskriptívna štúdia účinnosti a bezpečnosti zahŕňala 217 pediatrických pacientov, ktorí vyžadovali antikoagulačnú liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE; 137 pacientov v 1. vekovej skupine (12 až < 18 rokov), 44 pacientov v 2. vekovej skupine (2 až < 12 rokov), 32 pacientov v 3. vekovej skupine (28 dní až < 2 roky) a 4 pacientov v 4. vekovej skupine (od narodenia do < 28 dní). Index VTE sa potvrdil zobrazovaním a posudzoval sa nezávisle. Pred randomizáciou sa pacienti liečili štandardnou antikoagulačnou liečbou až 14 dní (priemerné (SD) trvanie štandardnej antikoagulačnej starostlivosti pred začiatkom skúšaného lieku bolo 4,8 (2,5) dní a 92,3 % pacientov začalo pred ≤ 7 dňami). Pacienti sa randomizovali v pomere 2:1 na užívanie liekovej formy apixabánu zodpovedajúcej ich veku (dávky upravené podľa telesnej hmotnosti zodpovedajúce úvodnej dávke 10 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 5 mg dvakrát denne u dospelých) alebo na štandardnú liečbu. Pre pacientov vo veku 2 až < 18 rokov, štandardná liečba pozostávala z heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), nefrakcionovaných heparínov (UFH) alebo antagonistov vitamínu K (VKA). Pre pacientov vo veku 28 dní až < 2 roky bola štandardná liečba obmedzená na heparíny (UFH alebo LMWH). Hlavná liečebná fáza trvala 42 až 84 dní pre pacientov vo veku < 2 roky a 84 dní u pacientov vo veku > 2 roky. Pacienti vo veku 28 dní až < 18 rokov, ktorí boli randomizovaní na užívanie apixabánu, mali možnosť pokračovať v liečbe apixabánom ďalších 6 až 12 týždňov v predĺženej fáze.

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol zložený zo všetkých snímku potvrdených a posudzovaných symptomatických a asymptomatických rekurentných VTE a úmrtia súvisiaceho s VTE. U žiadneho pacienta v žiadnej liečebnej skupine nedošlo k úmrtiu súvisiacemu s VTE. Celkovo u 4 (2,8 %) pacientov v apixabánovej skupine a 2 (2,8 %) pacientov v skupine so štandardnou liečbou došlo k najmenej 1 posudzovanej symptomatickej alebo asymptomatickej rekurentnej VTE udalosti.

Medián predĺženej expozície u 143 liečených pacientov v apixabánovom ramene bol 84,0 dní. Expozícia sa prekročila 84 dní u 67 (46,9 %) pacientov. Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, kombinácia závažného krvácania a CRNM krvácania, sa pozoroval u 2 (1,4 %) pacientov na apixabáne vs. 1 (1,4 %) pacient na štandardnej liečbe s RR 0,99 (95 % IS 0,1;10,8). Vo všetkých prípadoch sa to týkalo CRNM krvácania. Mierne krvácanie sa hlásilo u 51 (35,7 %) pacientov v apixabánovej skupine a 21 (29,6 %) pacientov v skupine so štandardnou liečbou, s RR 1,19 (95 % IS 0,8; 1,8).

Závažné krvácanie sa definovalo ako krvácanie, ktoré spĺňa jedno alebo viacero nasledovných kritérií: (i) fatálne krvácanie; (ii) klinicky zjavné krvácanie s poklesom Hgb o minimálne 20 g/l (2 g/dl) počas 24 hodín; (iii) krvácanie, ktoré je retroperitoneálne, pľúcne, intrakraniálne alebo inak ovplyvňujúce centrálny nervový systém; a (iv) krvácanie, ktoré vyžaduje chirurgickú intervenciu na operačnej sále (vrátane intervenčnej rádiológie).

CRNM krvácanie sa definovalo ako krvácanie, ktoré spĺňa jedno alebo viacero nasledovných kritérií: (i) zjavné krvácanie, na ktoré je potrebné podanie krvného produktu, a ktoré nemožno priamo prisúdiť základnému ochoreniu pacienta; (ii) krvácanie, ktoré na obnovenie hemostázy vyžaduje lekársku alebo chirurgickú intervenciu inú, ako na operačnej sále.

Nezávažné krvácanie sa definovalo ako iný zjavný alebo voľným okom viditeľný dôkaz krvácania, ktorý nespĺňa vyššie uvedené kritériá závažného alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania. Menštruačné krvácanie sa klasifikovalo skôr ako nezávažné krvácanie, než ako klinicky relevantné nezávažné krvácanie.

U 53 pacientov, ktorí vstúpili do predĺženej fázy a liečili sa apixabánom, sa nehlásila žiadna udalosť symptomatického a ani asymptomatického rekurentného VTE, ani mortalita súvisiaca s VTE. U žiadneho pacienta v predĺženej fáze nedošlo k udalosti posúdennej ako závažné alebo CRNM krvácanie. U ôsmich (8/53; 15,1 %) pacientov v predĺženej fáze došlo k miernemu krvácaniu.

Došlo k 3 úmrtiam v apixabánovej skupine a 1 úmrtiu v skupine so štandardnou liečbou, pričom všetky boli skúšajúcim vyhodnotené ako nesúvisiace s liečbou. Žiadne z týchto úmrtí nebolo spôsobené VTE ani krvácaním udalosťou podľa posúdenia vykonávaného nezávislou komisiou na posudzovanie udalostí.

Bezpečnostná databáza apixabánu u pediatrických pacientov je založená na štúdiu CV185325 pre liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE, doplnenej štúdiou PREVAPIX-ALL a štúdiou SAXOPHONE v primárnej profylaxii VTE a jednodávkovej štúdiu CV185118. Zahŕňa 970 pediatrických pacientov, z ktorých 568 dostávalo apixabán.

Pediatrická indikácia na primárnu profylaxiu VTE nie je schválená.

Prevencia VTE u pediatrických pacientov s akútnou lymfoblastómovou leukémiou alebo lymfoblastómovým lymfómom (ALL, LL)

V štúdiu PREVAPIX-ALL sa celkovo 512 pacientov vo veku od ≥ 1 roku do < 18 rokov s novo diagnostikovanou ALL alebo LL na indukčnej chemoterapii, zahŕňajúcej asparaginázu podávanú cez zavedený centrálny venózný prístup, náhodne zaradilo v pomere 1:1 do skupiny s nezaslepenou tromboprolfylaxiou s apixabánom alebo do skupiny so štandardnou starostlivosťou (bez systémovej antikoagulácie). Apixabán sa podával v režime s fixnými dávkami odstupňovanými podľa telesnej hmotnosti, navrhnutom na dosiahnutie expozícií porovnateľných s expozíciami u dospelých, ktorí dostávali 2,5 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 15). Apixabán sa podával vo forme 2,5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Medián trvania expozície v ramene s apixabánom bol 25 dní.

Tabuľka 15: Dávkovanie apixabánu v štúdiu PREVAPIX-ALL

Hmotnostný rozsah	Režim dávkovania
6 až $< 10,5$ kg	0,5 mg dvakrát denne
10,5 až < 18 kg	1 mg dvakrát denne
18 až < 25 kg	1,5 mg dvakrát denne
25 až < 35 kg	2 mg dvakrát denne
≥ 35 kg	2,5 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol zložený z posudzovanej symptomatickej a asymptomatickej nefatálnej hlbkej venóznej trombózy, pľúcnej embólie, cerebrálnej venóznej sínusovej trombózy a úmrtia súvisiaceho s venóznou tromboembóliou. Incidencia primárneho koncového ukazovateľa účinnosti bola 31 (12,1 %) v ramene s apixabánom oproti 45 (17,6 %) v ramene so štandardnou starostlivosťou. Zníženie relatívneho rizika nedosiahlo signifikantnosť.

Koncové ukazovatele bezpečnosti sa posudzovali podľa kritérií ISTH. K výskytu primárneho koncového ukazovateľa bezpečnosti, závažného krvácania, došlo u 0,8 % pacientov v každom liečebnom ramene. K výskytu CRNM krvácania došlo u 11 pacientov (4,3 %) v ramene s apixabánom a u 3 pacientov (1,2 %) v ramene so štandardnou starostlivosťou. Najčastejšou udalosťou CRNM krvácania, ktorá sa podieľala na rozdieli v liečbe, bola epistaxa s miernou až strednou intenzitou. K výskytu nezávažného krvácania došlo u 37 pacientov v ramene s apixabánom (14,5 %) a u 20 pacientov (7,8 %) v ramene so štandardnou starostlivosťou.

Prevenia tromboembólie (TE) u pediatrických pacientov s vrodeným alebo získaným srdcovým ochorením

SAXOPHONE bola otvorená, multicentrická komparatívna štúdia s randomizáciou v pomere 2:1 u pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov s vrodeným alebo získaným srdcovým ochorením, ktorí vyžadovali antikoaguláciu. Pacienti dostávali apixabán alebo štandardnú tromboprotektívnu liečbu s antagonistom vitamínu K, alebo nízkomolekulárnym heparínom. Apixabán sa podával v režime s fixnými dávkami odstupňovanými podľa telesnej hmotnosti, navrhnutom na dosiahnutie expozícií porovnateľných s expozíciami dosiahnutými u dospelých, ktorí dostávali dávku 5 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 16). Apixabán sa podával vo forme 5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Priemerné trvanie expozície v ramene s apixabánom bolo 331 dní.

Tabuľka 16: Dávkovanie apixabánu v štúdii SAXOPHONE

Hmotnostný rozsah	Režim dávkovania
6 až < 9 kg	1 mg dvakrát denne
9 až < 12 kg	1,5 mg dvakrát denne
12 až < 18 kg	2 mg dvakrát denne
18 až < 25 kg	3 mg dvakrát denne
25 až < 35 kg	4 mg dvakrát denne
≥ 35 kg	5 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, ktorý sa skladal z posudzovaného závažného krvácania a CRNM krvácania, definovaných podľa ISTH, sa vyskytol u 1 (0,8 %) zo 126 pacientov v ramene s apixabánom a u 3 (4,8 %) zo 62 pacientov v ramene so štandardnou liečbou. Sekundárne koncové ukazovatele bezpečnosti, ktorými boli posudzované príhody závažného krvácania, CRNM krvácania a všetkých typov krvácania, mali podobnú incidencia v oboch liečebných ramenách. Sekundárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, ktorým bolo prerušenie užívania lieku v dôsledku nežiaducej udalosti, netolerovania lieku alebo krvácania, bol hlásený u 7 (5,6 %) účastníkov v ramene s apixabánom a u 1 (1,6 %) účastníka v ramene so štandardnou liečbou. Ani v jednom liečebnom ramene nedošlo u žiadneho pacienta k tromboembolickej príhode. Ani v jednom liečebnom ramene nedošlo k úmrtiu.

Táto štúdia bola prospektívne navrhnutá pre popis účinnosti a bezpečnosti, z dôvodu očakávanej nízkej incidence TE a prípadov krvácania v tejto populácii. Keďže sa v tejto štúdii pozorovala nízka incidencia TE, nedalo sa stanoviť definitívne posúdenie rizika a prínosu.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Eliquisom na liečbu venóznej tromboembólie v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U dospelých je absolútna biologická dostupnosť apixabánu približne 50 % pri dávkach do 10 mg. Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnymi koncentráciami ($C_{\max}$) objavujúcimi sa 3 až 4 hodiny po užití tablety. Pri dávke 10 mg užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo $C_{\max}$. Apixabán sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Apixabán vykazuje lineárnu farmakokinetiku so zvyšovaním expozície priamo úmerne k dávke pri perorálnych dávkach do 10 mg. Pri dávkach ≥ 25 mg apixabán vykazuje disolučne limitovanú absorpciu so zníženou biologickou dostupnosťou. Parametre expozície apixabánu vykazujú nízku až strednú variabilitu, čo sa odráža v intraindividuálnej (~ 20 % CV) a interindividuálnej variabilite (~ 30 % CV).

Po podaní 10 mg apixabánu perorálne vo forme 2 rozdrvených 5 mg tabliet rozpustených v 30 ml vody bola expozícia porovnateľná s expozíciou po perorálnom podaní 2 celých 5 mg tabliet. Po podaní 10 mg apixabánu perorálne vo forme 2 rozdrvených 5 mg tabliet rozmiešaných v 30 g jablkového pyré bola $C_{\max}$ o 21 % nižšia a AUC o 16 % nižšia v porovnaní s podaním 2 celých 5 mg tabliet. Zníženie expozície sa nepovažuje za klinicky relevantné.

Po podaní rozdrvenej 5 mg tablety apixabánu rozpustenej v 60 ml G5W a podanej cez nazogastrickú hadičku bola expozícia podobná ako expozícia pozorovaná v iných klinických štúdiách zahŕňajúcich zdravých jedincov dostávajúcich jednorazovú dávku apixabánu 5 mg perorálne.

Na základe predpokladaného farmakokinetického profilu apixabánu v závislosti od dávky sú výsledky biologickej dostupnosti z vykonaných štúdií použiteľné pri nižších dávkach apixabánu.

Pediatrická populácia

Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnou koncentráciou ($C_{\max}$) objavujúcou sa približne 2 hodiny po podaní jednorazovej dávky.

Distribúcia

U dospelých je väzba na plazmatické proteíny približne 87 %. Distribučný objem (V_{ss}) je približne 21 litrov.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje špecifické pre pediatrickú populáciu o viazaní apixabánu na plazmatické proteíny.

Biotransformácia a eliminácia

Apixabán má viacero spôsobov eliminácie. Z podanej dávky apixabánu u dospelých sa približne 25 % mení na metabolity, väčšina metabolitov sa vylučuje stolicou. U dospelých predstavovala renálna exkrécia apixabánu približne 27 % celkového klírensu. V klinických a predklinických štúdiách sa pozorovali ďalšie spôsoby exkrécie – biliárna a priama intestinálna.

U dospelých má apixabán celkový klírens okolo 3,3 l/h a eliminačný polčas približne 12 hodín.

U pediatrických pacientov má apixabán celkový zdanlivý klírens okolo 3,0 l/h.

O-demetylácia a hydroxylácia na mieste 3-oxopiperidinyľu sú hlavnými miestami biotransformácie. Apixabán sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4/5, s miernym príspevom CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. V ľudskej plazme je hlavným liečivom nezmenený apixabán bez prítomnosti aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Apixabán je substrátom transportných proteínov, P-gp a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

Starší ľudia

Starší pacienti (nad 65 rokov) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie ako mladší pacienti s priemernými hodnotami AUC vyššími približne o 32 % a žiadny rozdiel v C_{max} .

Porucha funkcie obličiek

Nepozoroval sa žiadny vplyv porušenej funkcie obličiek na maximálnu plazmatickú koncentráciu apixabánu. Stanovením klírensu kreatinínu sa zistilo, že zvýšenie expozície apixabánu korelovalo so znížením funkcie obličiek. U jedincov s ľahkou (klírens kreatinínu 51 – 80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa plazmatické koncentrácie (AUC) apixabánu, v porovnaní s jedincami s normálnym klírensom kreatinínu, zvýšili o 16, 29 a 44 % v uvedenom poradí. Porucha funkcie obličiek nemala žiadny evidentný vplyv na vzťah medzi plazmatickou koncentráciou apixabánu a anti-faktorovou X_a aktivitou.

U osôb s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end-stage renal disease - ESRD) sa AUC apixabánu zvýšila o 36 %, keď sa podávala jednorazová dávka apixabánu 5 mg bezprostredne po hemodialýze v porovnaní s AUC pozorovanou u osôb s normálnou funkciou obličiek. Hemodialýza, ktorá začala dve hodiny po podaní jednorazovej dávky 5 mg apixabánu, znížila AUC apixabánu o 14 % u týchto pacientov s ESRD, čo zodpovedá klírensu apixabánu dialýzou 18 ml/min. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania apixabánu.

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 roky bola ťažká porucha funkcie obličiek definovaná ako odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) nižšia ako 30 ml/min/1,73 m² plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA). V štúdií CV185325 sú pre pacientov vo veku menej ako 2 roky v tabuľke 17, nižšie, sumarizované prahové hodnoty definujúce ťažkú poruchu funkcie obličiek podľa pohlavia a postnatálneho veku. Každá hodnota zodpovedá eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA pre pacientov vo veku ≥ 2 roky.

Tabuľka 17: prahové hodnoty eGFR na zaradenie do štúdie CV185325

Postnatálny vek (pohlavie)	Referenčný rozsah GFR (ml/min/1,73 m ²)	Prahová hodnota eGFR na zaradenie do štúdie*
1 týždeň (chlapci a dievčatá)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 týždňov (chlapci a dievčatá)	66 ± 25	≥ 12
> 8 týždňov až < 2 roky (chlapci a dievčatá)	96 ± 22	≥ 22
2 roky – 12 rokov (chlapci a dievčatá)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 rokov (chlapci)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 rokov (dievčatá)	126 ± 22	≥ 30

*Prahová hodnota na zaradenie do štúdie CV185325 pokiaľ ide o odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR), sa vypočítala podľa aktualizovanej Schwartzovej rovnice (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Táto prahová hodnota podľa protokolu zodpovedala takej eGFR, pod úrovňou ktorej sa prospektívny pacient považoval za majúceho „neadekvátnu funkciu obličiek“, ktorá bráni účasti v štúdií CV185325. Každá prahová hodnota bola definovaná ako eGFR < 30 % 1 štandardnej odchýlky (SD) pod GFR referenčným rozsahom pre daný vek a pohlavie. Prahové hodnoty pre pacientov vo veku < 2 roky zodpovedajú eGFR < 30 ml/min/1,73 m², čo je hodnota bežnej definície ťažkej poruchy funkcie obličiek u pacientov vo veku > 2 roky.

Pediatrickí pacienti s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie ≤ 55 ml/min/1,73 m² neboli účastníkmi štúdie CV185325, avšak pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m² BSA) boli vhodní na zaradenie. Na základe údajov od dospelých pacientov a obmedzených údajov od všetkých pediatrických pacientov liečených apixabánom, u pediatrických

pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Apixabán sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

V štúdií, ktorá porovnávala 8 jedincov s ľahkou poruchou funkcie pečene, Childovo-Pughovo skóre 5 (n = 6) a 6 (n = 2), a 8 jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, Childovo-Pughovo skóre B 7 (n = 6) a 8 (n = 2), so 16 zdravými jedincami kontrolnej skupiny sa farmakokinetika a farmakodynamika dávky 5 mg apixabánu u jedincov s poruchou funkcie pečene nezmenila. Zmeny v anti-faktorovej Xa aktivite a INR boli medzi jedincami s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými jedincami porovnateľné.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pohlavie

Expozícia apixabánu bola približne o 18 % vyššia u žien ako u mužov.

U pediatrických pacientov neboli skúmané rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach medzi pohlaviami.

Etnický pôvod a rasa

Výsledky v štúdiách fázy I neukázali odlíšiteľné rozdiely vo farmakokinetike medzi belochmi, aziatmi a černochochmi. Závěry z analýzy farmakokinetiky u pacientov, ktorým sa podal apixabán boli zvyčajne konzistentné s výsledkami fázy I.

U pediatrických pacientov neboli skúmané rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach súvisiacich s etnickým pôvodom a rasou.

Telesná hmotnosť

V porovnaní s expozíciou apixabánu u jedincov s telesnou hmotnosťou 65 až 85 kg, u jedincov s telesnou hmotnosťou > 120 kg bola expozícia apixabánu približne o 30 % nižšia a u jedincov s hmotnosťou < 50 kg bola expozícia približne o 30 % vyššia.

Podávanie apixabánu pediatrickým pacientom je založené na fixnom režime dávkovania podľa telesnej hmotnosti.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

U dospelých sa vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky (FK/FD) medzi koncentráciou apixabánu v plazme a niekoľkými farmakodynamickými koncovými ukazovateľmi (anti-faktorová Xa aktivita, [AXA], INR, PT, aPTT) hodnotil po podaní širokého rozpätia dávok (0,5 – 50 mg). Vzťah medzi koncentráciou apixabánu v plazme a anti-faktorovou Xa aktivitou sa najlepšie popísal lineárnym modelom. Vzťah FK/FD pozorovaný u pacientov bol konzistentný s výsledkami u zdravých jedincov.

Podobne, výsledky vyhodnocovania pediatrickej FK/FD apixabánu indikujú lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a AXA. To je konzistentné s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, fertility a embryu-fetálneho vývoja a juvenilnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Najvýznamnejšie pozorované účinky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli také, ktoré súviseli s farmakologickým pôsobením apixabánu na koagulačné parametre krvi. V štúdiách toxicity sa zistilo malé až žiadne zvýšenie tendencie ku krvácanosti. Keďže to môže byť spôsobené nižšou citlivosťou druhov použitých v predklinických štúdiách v porovnaní s ľuďmi, pri extrapolácii na ľudí sa má tento výsledok interpretovať s opatrnosťou.

V mlieku potkanov sa zistil vysoký pomer hladiny apixabánu v mlieku oproti plazme matky ($C_{\max}$ okolo 8, AUC okolo 30), pravdepodobne z dôvodu aktívneho transportu do mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza
celulóza, mikrokryštalická (E 460)
kroskarmelóza, sodná soľ
laurylsíran sodný
stearát horečnatý (E 470b)

Filmový obal

laktóza, monohydrát
hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
triacetín
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre Alu-PVC/PVdC. Škatuľky po 10, 20, 60, 168 a 200 filmom obalených tabliet.
Perforované Alu-PVC/PVdC blistre s oddelenými jednotlivými dávkami s obsahom 60 x 1 alebo 100 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. mája 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Eliquis 5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg apixabánu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 103 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Ružové oválne tablety (10 mm x 5 mm) na jednej strane vyrazené „894“ a na druhej strane „5“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Prevenia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (non-valvular atrial fibrillation - NVAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako napríklad prekonalá cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek ≥ 75 rokov; hypertenzia; diabetes mellitus; symptomatické srdcové zlyhanie (NYHA trieda $\geq$ II).

Liečba hlbokaj venóznej trombózy (deep vein thrombosis, DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (hemodynamicky nestabilní pacienti s PE, pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF)

Odporúčaná dávka je 5 mg apixabánu, ktorá sa užíva perorálne dvakrát denne.

Zníženie dávky

U pacientov s NVAF a minimálne s dvoma nasledujúcimi charakteristikami: vek ≥ 80 rokov, telesná hmotnosť ≤ 60 kg alebo sérový kreatinín $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) je odporúčaná dávka apixabánu 2,5 mg užívaná perorálne dvakrát denne.

Liečba má pokračovať dlhodobo.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTet) u dospelých

Odporúčaná dávka apixabánu na liečbu akútnej DVT a liečbu PE je 10 mg užívaných perorálne dvakrát denne počas prvých 7 dní, po ktorých nasleduje 5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Na základe dostupných lekárskeho odporúčani sa má krátke trvanie liečby (minimálne 3 mesiace) zakladať na prítomnosti dočasných rizikových faktorov (napr. chirurgický zákrok v nedávnej minulosti, trauma, imobilizácia).

Odporúčaná dávka apixabánu na prevenciu rekurentnej DVT a PE je 2,5 mg užívaných perorálne dvakrát denne. Ak sa indikuje na prevenciu rekurentnej DVT a PE, dávka 2,5 mg dvakrát denne sa má začať podávať po ukončení 6-mesačnej liečby apixabánom dávkou 5 mg dvakrát denne alebo iným antikoagulantom, ako je to vyznačené v tabuľke 1 nižšie (pozri tiež časť 5.1).

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie (VTet)

	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
Liečba DVT alebo PE	10 mg dvakrát denne počas prvých 7 dní,	20 mg
	po ktorých nasleduje 5 mg dvakrát denne	10 mg
Prevencia rekurentnej DVT a/alebo PE po ukončení 6- mesačnej liečby DVT alebo PE	2,5 mg dvakrát denne	5 mg

Celkové trvanie liečby má byť individuálne nastavené po starostlivom zhodnotení prínosu liečby oproti riziku krvácania (pozri časť 4.4).

Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov

U pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov sa liečba apixabánom má začať po najmenej 5 dňoch úvodnej parenterálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 5.1).

U pediatrických pacientov je liečba apixabánom založená na dávkovaní podľa telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka apixabánu u pediatrických pacientov s hmotnosťou ≥ 35 kg je uvedená v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie na liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE u pediatrických pacientov s hmotnosťou ≥ 35 kg (po úvodnom parenterálnom antikoagulanciu)

	1. až 7. deň		8. deň a neskôr	
Telesná hmotnosť (kg)	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
≥ 35	10 mg dvakrát denne	20 mg	5 mg dvakrát denne	10 mg

Pre pediatrických pacientov s hmotnosťou < 35 kg si pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku Eliquis granulát v kapsulách na otváranie a Eliquis obalený granulát vo vreckách.

Na základe usmernení k liečbe VTE pre pediatrickú populáciu musí byť trvanie celej liečby stanovené individuálne po dôkladnom posúdení prínosu liečby a rizika krvácania (pozri časť 4.4).

Vynechanie dávky u dospelých a pediatrických pacientov

Ak sa vynechá ranná dávka, má byť užitá ihneď ako sa na to spomenie, a môže sa užiť spolu s večernou dávkou. Vynechaná večerná dávka sa môže užiť len počas toho istého večera, pacient nesmie užiť dve dávky v nasledujúce ráno. V nasledujúci deň má pacient pokračovať v užívaní pravidelnej dávky dvakrát denne podľa odporúčania.

Zmena liečby

Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Eliquis (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke (pozri časť 4.5). Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne.

Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na Eliquis

Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Eliquis sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba s VKA a liečba Eliquisom sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný index (INR) < 2.

Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA

Pri zmene liečby z Eliquisu na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súbežného podávania Eliquisu s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Súbežné podávanie Eliquisu a liečby VKA má pokračovať, dokiaľ sa nedosiahne hodnota $\text{INR} \geq 2$.

Pre pediatrických pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Starší ľudia

VTET – Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

NVAF – Úprava dávky sa nevyžaduje, pokiaľ pacient nespĺňa kritériá pre zníženie dávky (pozri *Zníženie dávky* na začiatku časti 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Dospelí pacienti

Na dospelých pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa vzťahujú nasledujúce odporúčania:

- na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a u pacientov so sérovým kreatinínom $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ (133 mikromol/l), čo súvisí s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou $\leq 60 \text{ kg}$, je potrebné zníženie dávky (pozri vyššie podnadpis opisujúci *Zníženie dávky*). V neprítomnosti ostatných kritérií na zníženie dávky (vek, telesná hmotnosť) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Na dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $15 - 29 \text{ ml/min}$) sa vzťahujú nasledujúce odporúčania (pozri časti 4.4 a 5.2):

- na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) sa má apixabán používať s opatrnosťou;
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF, pacienti majú dostávať nižšiu dávku apixabánu $2,5 \text{ mg}$ dvakrát denne.

U pacientov s klírensom kreatinínu $< 15 \text{ ml/min}$ alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Na základe údajov od dospelých pacientov a obmedzených údajov od pediatrických pacientov (pozri časť 5.2), u pediatrických pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je

potrebná úprava dávky. Apixabán sa neodporúča u pediatrických pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Eliquis je kontraindikovaný u dospelých pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) sa má používať s opatrnosťou. U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov alanínaminotransferázy (ALT)/aspartátaminotransferázy (AST) $> 2 \times \text{ULN}$ (ULN – upper limit of normal, horná hranica referenčného rozpätia) alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má Eliquis u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby Eliquisom sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene ako súčasť štandardného klinického hodnotenia.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

Telesná hmotnosť

VTET – Úprava dávky sa u dospelých nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

NVAF – Úprava dávky sa nevyžaduje, pokiaľ nevyhovuje kritériám pre zníženie dávky (pozri *Zníženie dávky* na začiatku časti 4.2).

Podávanie apixabánu pediatrickým pacientom je založené na režime s fixnou dávkou podľa telesnej hmotnosti.

Pohlavie

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Pacienti podstupujúci katetrizačnú abláciu (NVAF)

Pacienti môžu pokračovať v užívaní apixabánu, keď podstupujú katetrizačnú abláciu (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Pacienti podstupujúci kardioverziu

Apixabán sa môže začať užívať alebo sa v jeho užívaní môže pokračovať u dospelých pacientov s NVAF, ktorí môžu vyžadovať kardioverziu.

U pacientov, ktorí predtým neužívali antikoagulačnú liečbu, sa má zvážiť vylúčenie ľavého atriálneho trombu použitím snímokami navádzaného prístupu (napr. transezofágová echokardiografia (TEE) alebo počítačový tomografický sken (CT)) priamo pred kardioverziou, v súlade so štandardnými terapeutickými postupmi.

U pacientov, ktorí začínajú s liečbou apixabánom, sa má podávať 5 mg dvakrát denne najmenej 2,5 dňa (5 jednotlivých dávok) pred kardioverziou, aby sa zabezpečila adekvátna antikoagulácia (pozri časť 5.1). Dávkovací režim sa má zredukovať na 2,5 mg apixabánu dvakrát denne najmenej 2,5 dňa (5 jednotlivých dávok), ak pacient spĺňa kritériá na zníženie dávky (pozri vyššie uvedené časti *Zníženie dávky* a *Porucha funkcie obličiek*).

Ak je kardioverzia nutná pred tým, ako sa môže podať 5 dávok apixabánu, má sa podať 10 mg nasycovacia dávka a po nej 5 mg dvakrát denne. Ak pacient spĺňa kritériá na zníženie dávky (pozri vyššie časti *Zníženie dávky* a *Porucha funkcie obličiek*), dávkovací režim sa má redukovať na 5 mg

nasycovaciu dávku, po ktorej nasleduje 2,5 mg dvakrát denne. Podanie nasycovacej dávky sa má realizovať najmenej 2 hodiny pred kardioverziou (pozri časť 5.1).

U všetkých pacientov podstupujúcich kardioverziu sa má pred kardioverziou overiť, či pacient užíval apixabán podľa predpisu. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní liečby sa majú brať do úvahy štandardné terapeutické postupy pre antikoagulačnú liečbu u pacientov, ktorí podstupujú kardioverziu.

Pacienti s NVAF a akútnym koronárnym syndrómom (acute coronary syndrome, ACS) a/alebo perkutánnou koronárnou intervenciou (percutaneous coronary intervention, PCI)

Existujú len obmedzené skúsenosti s liečbou apixabánom v odporúčanej dávke pre NVAF v kombinácii s protidoštičkovou liečbou u pacientov s ACS a/alebo u pacientov, ktorí podstúpili PCI po dosiahnutí hemostázy (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Eliquisu u pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov neboli stanovené pre iné indikácie ako liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE. K dispozícii nie sú žiadne údaje pre novorodencov a pre iné indikácie (pozri aj časť 5.1). Preto sa Eliquis neodporúča používať u novorodencov a u pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov na iné indikácie ako je liečba VTE a prevencia rekurentného VTE.

Bezpečnosť a účinnosť Eliquisu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené pre indikáciu prevencie tromboembolizmu. V súčasnosti dostupné údaje o prevencii tromboembólie sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania u dospelých a pediatrických pacientov

Perorálne použitie.

Eliquis sa má prehltnúť a zapíť vodou, s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, môžu tablety Eliquisu rozdrviť a rozpustiť vo vode, v 5 % roztoku glukóza vo vode (G5W) alebo v jablkovom džúse alebo rozmiešať v jablkovom pyré a ihneď vypiť (pozri časť 5.2). Alternatívne sa tablety Eliquisu môžu rozdrviť a rozpustiť v 60 ml vody alebo G5W a ihneď podať cez nazogastrickú hadičku (pozri časť 5.2). Rozdrvené tablety Eliquisu sú stabilné vo vode, G5W, jablkovom džúse a jablkovom pyré do 4 hodín.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne klinicky významné krvácanie.
- Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 5.2).
- Lézia alebo ochorenie, ak sa považuje za významný rizikový faktor závažného krvácania. To môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávnu intrakraniálnu hemorágiu, známe alebo suspektné ezofagové varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo významné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou napr. nefrakcionovaným heparínom (unfractionated heparin - UFH), heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparín atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxabán, dabigatrán-etexilát atď.) okrem špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2), keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie priechodného centrálného žilového alebo arteriálneho katétra alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu atriálnej fibrilácie (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko krvácania

Tak ako pri iných antikoagulanciách, aj pri podávaní apixabánu je potrebné pacientov pozorne sledovať kvôli prejavom krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania sa odporúča opatrnosť. Ak sa objaví závažné krvácanie, podávanie apixabánu sa má prerušiť (pozri časti 4.8 a 4.9).

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu, napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon (pozri časť 5.1).

Pre dospelých je k dispozícii špecifické antidotum na zvrátenie farmakodynamického účinku apixabánu prostredníctvom jeho antagonizovania (andexanet alfa). Avšak jeho bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov neboli stanovené (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku andexanet alfa). Môže sa zvážiť transfúzia čerstvej zmrazenej plazmy, podanie koncentrátov protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrates*, PCC) alebo rekombinantného faktora VIIa. S používaním 4-faktorových PCC produktov na zvrátenie krvácania u pediatrických a dospelých pacientov, ktorí dostali apixabán, však nie sú žiadne klinické skúsenosti.

Interakcia s inými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Súbežné používanie apixabánu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je nutná, ak sú pacienti súbežne liečení selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) alebo inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs), alebo nesteroidovými antiflogistikami (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), vrátane kyseliny acetylsalicylovej.

Po chirurgickom zákroku sa neodporúča použiť iné inhibítory agregácie krvných doštičiek súbežne s apixabánom (pozri časť 4.5).

U pacientov s atriálnou fibriláciou a ochoreniami, ktoré si vyžadujú protidoštičkovú liečbu jedným alebo dvoma liečivami, sa majú starostlivo posúdiť potenciálne prínosy a potenciálne riziká pred kombinovaním tejto liečby s Eliquisom.

V klinickej štúdii u dospelých pacientov s atriálnou fibriláciou zvýšilo súbežné použitie ASA riziko závažného krvácania pri apixabáne z 1,8 % za rok na 3,4 % za rok a zvýšilo riziko krvácania pri warfaríne z 2,7 % za rok na 4,6 % za rok. V tejto klinickej štúdii bolo obmedzené (2,1 %) použitie súbežnej duálnej protidoštičkovej liečby (pozri časť 5.1).

Do klinickej štúdie boli zapojení pacienti s atriálnou fibriláciou a ACS a/alebo PCI, u ktorých bola plánovaná liečba inhibítorom P2Y₁₂, s alebo bez ASA a perorálnou antikoagulačnou liečbou (buď apixabánom alebo VKA) na obdobie 6 mesiacov. Súbežné podávanie ASA zvýšilo riziko ISTH (International society of Thrombosis and Hemostasis) závažného krvácania alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania (Clinically Relevant Non-Major, CRNM) u pacientov liečených apixabánom zo 16,4 % ročne na 33,1 % ročne (pozri časť 5.1).

V klinickej štúdii u vysokorizikových pacientov po akútnom koronárnom syndróme bez atriálnej fibrilácie charakterizovaných viacerými srdcovými a nesrdcovými komorbiditami, ktorí dostávali ASA

alebo kombináciu ASA a klopidoogrelu, sa zaznamenalo významné zvýšenie rizika ISTH závažného krvácania pri apixabáne (5,13 % za rok) v porovnaní s placebom (2,04 % za rok).

V štúdií CV185325 sa nehlásili žiadne klinicky významné krvácavé udalosti u 12 pediatrických pacientov súbežne liečených apixabánom a ASA $\leq$ 165 mg denne.

Použitie trombolýtik na liečbu akútnej ischemickej mozgovej príhody

S použitím trombolýtik na liečbu akútnej ischemickej mozgovej príhody u pacientov, ktorým sa podáva apixabán, existujú len veľmi obmedzené skúsenosti (pozri časť 4.5).

Pacienti s protetickými srdcovými chlopňami

Bezpečnosť a účinnosť apixabánu sa neskúmali u pacientov s protetickými srdcovými chlopňami s atriálnou fibriláciou alebo bez nej. Z tohto dôvodu sa u týchto pacientov použitie apixabánu neodporúča.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s protetickými srdcovými chlopňami. Použitie apixabánu sa preto neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC), ako je apixabán, sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojití pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Chirurgický zákrok a invazívne procedúry

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami so stredným alebo vysokým rizikom krvácania. To zahŕňa zákroky, pre ktoré nemožno vylúčiť pravdepodobnosť klinicky významného krvácania alebo pre ktoré by bolo riziko krvácania neprípustné.

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 24 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami s nízkym rizikom krvácania. To zahŕňa zákroky, pri ktorých sa očakáva akékoľvek minimálne alebo ľahko zvládnuteľné krvácanie v nekritických miestach.

Ak chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry nie je možné odložiť, je potrebná primeraná opatrnosť s prihliadnutím na zvýšené riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má zvážiť oproti naliehavosti zákroku.

Apixabán sa môže začať znovu užívať čo najskôr po invazívnej procedúre alebo chirurgickom zákroku za podmienky, že to dovoľí klinický stav a ak je ustálená primeraná hemostáza (informácie o kardioverzii pozri časť 4.2).

U pacientov podstupujúcich katetrizačnú abláciu z dôvodu atriálnej fibrilácie sa nemusí prerušovať liečba apixabánom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

Dočasné prerušenie liečby

Prerušenie podávania antikoagulancií, vrátane apixabánu, pre aktívne krvácanie, elektívny chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry, vystavuje pacientov zvýšenému riziku trombózy. Prerúšeniam liečby sa má zabrániť, a ak sa musí z akéhokoľvek dôvodu antikoagulácia apixabánom dočasne prerušiť, liečba sa má čo najskôr znovu začať.

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Pri použití neuraxiálnej anestézie (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálnej/epidurálnej punkcie sú pacienti liečení antitrombotikami na prevenciu trombembolických komplikácií vystavení riziku epidurálneho alebo spinálneho hematómu, čo môže viesť k dlhodobej alebo permanentnej paralýze. Riziko vzniku týchto udalostí sa môže zvýšiť pri zavedení epidurálnych katétrov v pooperačnom období alebo pri súbežnom používaní liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Zavedené epidurálne alebo intratekálne katétre sa musia odstrániť minimálne 5 hodín pred prvou dávkou apixabánu. Riziko môže zvýšiť aj traumatizujúca alebo opakovaná epidurálna alebo spinálna punkcia. U pacientov je nutné často sledovať prejavy a príznaky neurologického poškodenia (napr. necitlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zaznamená neurologická porucha, je nevyhnutná urgentná diagnostika a liečba. Pred neuraxiálnou intervenciou má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorým sa má antikoagulačná liečba podať z dôvodu trombopropylaxie, zvážiť potenciálny prínos oproti riziku.

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s používaním apixabánu spolu so zavedenými intratekálnymi alebo epidurálnymi katétrami. V prípade takejto potreby a vychádzajúc z farmakokinetických údajov, musí uplynúť interval 20 – 30 hodín (t. j. 2 x biologický polčas) medzi poslednou dávkou apixabánu a odstránením katétra a minimálne jedna dávka sa má vynechať pred odstránením katétra. Nasledujúca dávka apixabánu sa môže podať minimálne 5 hodín po odstránení katétra. Tak ako u všetkých nových antikoagulancií sú skúsenosti s neuraxiálnou blokádou obmedzené a preto sa odporúča veľká opatrnosť pri používaní apixabánu za prítomnosti neuraxiálnej blokády.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o načasovaní zavedenia alebo odstránenia neuraxiálneho katétra u pediatrických pacientov počas liečby apixabánom. V takých prípadoch prerušte liečbu apixabánom a zvážte krátkodobu pôsobiace parenterálne antikoagulancium.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo pľúcna embolektómia

Apixabán sa neodporúča ako alternatíva k nefrakcionovanému heparínu u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože sa bezpečnosť a účinnosť apixabánu v týchto klinických situáciách nestanovili.

Pacienti s aktívnou formou rakoviny

Pacienti s aktívnou formou rakoviny môžu mať vyššie riziko venózných tromboembolických príhoda krvácaných príhod. Keď sa apixabán zvažuje na liečbu DVT alebo liečbu PE u pacientov s rakovinou, majú sa dôkladne zvážiť prínosy v porovnaní s rizikami (pozri aj časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Dospelí pacienti

Obmedzené klinické údaje naznačujú, že plazmatické koncentrácie apixabánu sú zvýšené u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min), ktorá môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. Na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) apixabán používať s opatrnosťou u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF majú pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) a pacienti so sérovou hladinou kreatinínu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) súvisiacou s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

U pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu neexistujú žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Pediatrickí pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neskúmali, a preto nemajú dostávať apixabán (pozri časti 4.2 a 5.2).

Starší ľudia

Zvyšujúci sa vek môže zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 5.2).

Tiež súbežné podávanie apixabánu s ASA u starších pacientov sa má používať opatrne z dôvodu potenciálne vyššieho rizika krvácania.

Telesná hmotnosť

U dospelých môže nízka telesná hmotnosť (< 60 kg) zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Apixabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) sa má používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov ALT/AST > 2 x ULN alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5$ x ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má apixabán u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby apixabánom sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene ako súčasť štandardného klinického hodnotenia.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

Interakcia s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a P-glykoproteínu (P-gp)

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov súbežne užívajúcich systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a pozakonazol) a inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir). Tieto liečivá môžu zvýšiť expozíciu apixabánu dvojnásobne (pozri časť 4.5), v prítomnosti ďalších faktorov, ktoré zvyšujú expozíciu apixabánu (napr. ťažká porucha funkcie obličiek), ešte viac.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Interakcia s induktormi CYP3A4 a P-gp

Súbežné použitie apixabánu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže viesť k ~50 % zníženiu expozície apixabánu. V klinickom skúšaní u pacientov s atriálnou fibriláciou sa pozorovala znížená účinnosť a vyššie riziko krvácania v porovnaní so samotným podaním apixabánu, ak sa apixabán podával spolu so silnými induktormi CYP3A4 a zároveň P-gp.

Na pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a aj P-gp sa vzťahujú nasledujúce odporúčania (pozri časť 4.5):

- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a na prevenciu rekurentnej DVT a PE sa má apixabán používať s opatrnosťou;
- na liečbu DVT a liečbu PE sa apixabán nemá používať, pretože sa účinnosť môže oslabiť.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Laboratórne parametre

Parametre zrážavosti [napr. protrombínový čas (prothrombin time, PT), INR a aktivovaný čiastočný tromboplastínový čas (activated partial thromboplastin time, aPTT)] sú ovplyvnené tak, ako sa predpokladá podľa mechanizmu účinku apixabánu. Zmeny pozorované v týchto testoch zrážavosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú malé a podliehajú vysokému stupňu variability (pozri časť 5.1).

Informácie o pomocných látkach

Eliquis obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie apixabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne), silným inhibítorom CYP3A4 a P-gp, viedlo ku dvojnásobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu.

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súbežne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a pozakonazol) a inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir) (pozri časť 4.4).

Predpokladá sa, že liečivá, ktoré sa nepovažujú za silné inhibítory CYP3A4 ani P-gp (napr. amiodarón, klaritromycín, diltiazem, flukonazol, naproxén, chinidín, verapamil) zvyšujú plazmatickú koncentráciu apixabánu v menšom rozsahu. Nevyžaduje sa úprava dávky apixabánu, keď sa podáva súbežne so slabšími inhibítormi CYP3A4 a P-gp. Napríklad diltiazem (360 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibítor CYP3A4 a slabý inhibítor P-gp, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu C_{max} . Naproxén (jednorazová dávka 500 mg), inhibítor P-gp, ale nie inhibítor CYP3A4, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu. Klaritromycín (500 mg dvakrát denne), inhibítor P-gp a silný inhibítor CYP3A4, viedol k 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu.

Induktory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie apixabánu s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4 a P-gp, viedlo k približne 54 % zníženiu priemernej AUC a 42 % zníženiu priemernej C_{max} apixabánu. Súbežné používanie apixabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže tiež viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabánu. Pri súbežnej liečbe takýmito liekmi sa nevyžaduje úprava dávky apixabánu, avšak u pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a aj P-gp sa má apixabán na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a na prevenciu rekurentnej DVT a PE používať s opatrnosťou. Apixabán sa neodporúča na liečbu DVT a PE u pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a P-gp, pretože sa účinnosť môže oslabiť (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá, inhibítory agregácie trombocytov, SSRI/SNRI a NSAID

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná, s výnimkou špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby, keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na zachovanie otvoreného centrálného venózneho alebo arteriálneho katétra alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu atriálnej fibrilácie (pozri časť 4.3).

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednotlivá dávka 40 mg) s apixabánom (jednotlivá dávka 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na anti-faktorovú Xa aktivitu.

Keď sa apixabán podal súbežne s 325 mg ASA jedenkrát denne, farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie neboli zjavné.

Súbežné podanie apixabánu s klopidoogrelom (75 mg jedenkrát denne) alebo s kombináciou 75 mg klopidoogrelu a 162 mg ASA jedenkrát denne alebo s prasugrelom (60 mg, po ktorých nasledovalo 10 mg jedenkrát denne) v klinických štúdiách fázy I nevykazovalo významný vzostup v čase krvácania ani ďalšiu inhibíciu agregácie trombocytov v porovnaní s podaním protidoštičkových látok bez apixabánu. Vzostupy testov zrážavosti (PT, INR a aPTT) sa zhodovali s účinkami samotného apixabánu.

Naproxén (500 mg), inhibítor P-gp, spôsobil 1,5-násobné zvýšenie priemernej AUC a 1,6-násobné zvýšenie C_{max} apixabánu. Korešpondujúce zvýšenia v testoch zrážavosti sa pozorovali pri apixabáne. Nepozorovali sa zmeny v účinku naproxénu na agregáciu trombocytov indukovanú kyselinou arachidónovou a po súbežnom podaní apixabánu s naproxénom sa nepozorovalo predĺženie času krvácania.

Napriek týmto zisteniam sa môžu vyskytnúť jedinci so silnejšou farmakodynamickou odpoveďou na súbežné podávanie protidoštičkových látok s apixabánom. Pri súbežnom podávaní apixabánu s SSRI/SNRI, NSAID, ASA a/alebo inhibítorov P2Y2 je potrebná opatrnosť, pretože tieto lieky obvykle zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Skúsenosti so súbežným podávaním s inými inhibítormi agregácie trombocytov (ako sú antagonisti receptora GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrán alebo sulfínyprazón) alebo trombolitikami sú obmedzené. Keďže takéto liečivá zvyšujú riziko krvácania, neodporúča sa súbežné podávanie týchto liekov s apixabánom (pozri časť 4.4).

V štúdiu CV185325 sa nehlásili žiadne klinicky významné krvácajúce udalosti u 12 pediatrických pacientov súbežne liečených apixabánom a ASA $\leq$ 165 mg denne.

Iné súbežné liečby

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie pri súbežnom podávaní apixabánu s atenololom alebo famotidínom. Súbežné podávanie 10 mg apixabánu so 100 mg atenololu nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku apixabánu. Po súbežnom podaní týchto dvoch liečiv bola priemerná AUC apixabánu nižšia o 15 % a C_{max} nižšia 18 %, ako keď sa podali samostatne. Podanie 10 mg apixabánu so 40 mg famotidínu nemalo žiadny účinok na AUC alebo C_{max} apixabánu.

Účinok apixabánu na iné lieky

Štúdie *in vitro* preukázali, že apixabán nemá žiadny inhibičný účinok na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 alebo CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) a má slabý inhibičný účinok na aktivitu CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) pri koncentráciách, ktoré sú významne väčšie ako najvyššie plazmatické koncentrácie pozorované u pacientov. Apixabán neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentrácii do 20 μM . Preto sa neočakáva, že by apixabán ovplyvňoval metabolický klírens súbežne podaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami. Apixabán nie je

významným inhibítorom P-gp.

V štúdiách so zdravými jedincami (pozri nižšie), apixabán významne nemenil farmakokinetiku digoxínu, naproxénu alebo atenololu.

Digoxín

Súbežné podanie apixabánu (20 mg jedenkrát denne) a digoxínu (0,25 mg jedenkrát denne), substrátu P-gp, neovplyvnilo AUC alebo C_{max} digoxínu. Preto apixabán neinhibuje transport substrátu sprostredkovaného P-gp.

Naproxén

Súbežné podanie jednotlivej dávky apixabánu (10 mg) a naproxénu (500 mg), bežne používaného NSAID, nemalo žiadny účinok na AUC alebo C_{max} naproxénu.

Atenolol

Súbežné podanie jednotlivej dávky apixabánu (10 mg) a atenololu (100 mg), bežného betablokátora, nezmenilo farmakokinetiku atenololu.

Aktívne uhlie

Podanie aktívneho uhlia znižuje expozíciu apixabánu (pozri časť 4.9).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa u pediatrických pacientov neuskutočnili.

Nižšie uvedené údaje o interakciách sa získali u dospelých a upozornenia uvedené v časti 4.4 sa majú brať do úvahy pre pediatrickú populáciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití apixabánu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu apixabánu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe či sa apixabán alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie apixabánu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu apixabánom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách, ktorým sa podával apixabán, nepreukázali žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eliquis nemá, alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U dospelých sa bezpečnosť apixabánu skúmala v 7 klinických štúdiách fázy III zahŕňajúcich viac ako 21 000 pacientov: viac ako 5 000 pacientov v štúdiách VTEp počas priemernej celkovej expozície 20 dní, viac ako 11 000 pacientov v štúdiách NVAF počas priemernej celkovej expozície 1,7 roka a viac ako 4 000 pacientov v štúdiách liečby VTE (VTEt) počas priemernej celkovej expozície 221 dní (pozri časť 5.1).

Častými nežiaducimi reakciami bolo krvácanie, kontúzia, epistaxa a hematóm (profil nežiaducich reakcií a frekvencie podľa indikácie, pozri v tabuľke 3).

V štúdiách NVAF bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 24,3 % v štúdiu apixabánu oproti warfarínu a 9,6 % v štúdiu s apixabánom oproti kyseline acetylsalicylovej. V štúdiu apixabánu oproti warfarínu bol výskyt závažných ISTH krvácaní gastrointestinálneho traktu (zahŕňajúcich hornú časť GI, dolnú časť GI a rektálne krvácanie) pri apixabáne 0,76 %/rok. Výskyt závažného intraokulárneho ISTH krvácania bol pri apixabáne 0,18 %/rok.

V štúdiách VTEt bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 15,6 % v štúdiu apixabánu oproti enoxaparínu/warfarínu a 13,3 % v štúdiu apixabánu oproti placebo (pozri časť 5.1).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie zoradené do skupín podľa orgánových systémov a podľa frekvencie vyjadrenej nasledujúcimi kategóriami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov) u dospelých pre NVAF a VTEp alebo VTEt a u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov pre VTEt a prevenciu rekurentného VTE.

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 3 pre pediatrických pacientov sú odvodené zo štúdie CV185325, v ktorej dostávali apixabán na liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE.

Tabuľka 3: Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Trieda orgánových systémov	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>			
Anémia	Časté	Časté	Časté
Trombocytopénia	Menej časté	Časté	Časté
<i>Poruchy imunitného systému</i>			
Precitlivosť, alergický edém a anafylaxia	Menej časté	Menej časté	Časté [‡]
Pruritus	Menej časté	Menej časté*	Časté
Angioedém	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy nervového systému</i>			
Krvácanie do mozgu [†]	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Poruchy oka</i>			
Krvácanie do oka (vrátane spojovkového krvácania)	Časté	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy ciev</i>			
Krvácanie, hematómy	Časté	Časté	Časté
Hypotenzia (vrátane procedurálnej hypotenzie)	Časté	Menej časté	Časté
Intraabdominálne krvácanie	Menej časté	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>			
Epistaxa	Časté	Časté	Veľmi časté
Hemoptýza	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Krvácanie do respiračného traktu	Zriedkavé	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>			
Nauzea	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté	Neznáme
Hemoroidálne krvácanie	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Krvácanie z úst	Menej časté	Časté	Neznáme
Hematochézia	Menej časté	Menej časté	Časté
Rektálne krvácanie, gingiválne krvácanie	Časté	Časté	Časté
Retropéritoneálne krvácanie	Zriedkavé	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>			
Abnormálny test funkcií pečene, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bilirubín v krvi	Menej časté	Menej časté	Časté
Zvýšená gamma-glutamyltransferáza	Časté	Časté	Neznáme
Zvýšená alanínaminotransferáza	Menej časté	Časté	Časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>			
Kožná vyrážka	Menej časté	Časté	Časté
Alopécia	Menej časté	Menej časté	Časté
Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Neznáme
Kožná vaskulitída	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			
Krvácanie do svalov	Zriedkavé	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			
Hematúria	Časté	Časté	Časté
Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami	Neznáme	Neznáme	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTET) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			
Abnormálne vaginálne krvácanie, urogenitálne krvácanie	Menej časté	Časté	Veľmi časté [§]
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>			
Krvácanie v mieste aplikácie	Menej časté	Menej časté	Neznáme
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>			
Pozitívny test na okultné krvácanie	Menej časté	Menej časté	Neznáme
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>			
Kontúzia	Časté	Časté	Časté
Hemorágia po zákroku (vrátane postprocedurálneho hematómu, krvácania z rán, hematómu v mieste prepichnutia cievy a krvácanie v mieste zavedenia katétra) sekrécia z rany, krvácanie v mieste incízie (vrátane hematómu v mieste incízie), operačná hemorágia	Menej časté	Menej časté	Časté
Traumatická hemorágia,	Menej časté	Menej časté	Neznáme

* V štúdií CV185057 (dlhodobá prevencia VTE) sa nevyskytol generalizovaný pruritus.

† Termín „krvácanie do mozgu“ zahŕňa všetky intrakraniálne alebo intraspinalné krvácania (napr. hemoragickú mozgovú prírodu alebo krvácanie do oblasti putamenu či mozočku, vnútrokomorové alebo subdurálne krvácania).

‡ Zahŕňa anafylaktickú reakciu, precitlivosť na liek a precitlivosť.

§ Zahŕňa silné menštruačné krvácanie, krvácanie medzi menštruáciami a vaginálne krvácanie.

Použitie apixabánu sa môže spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, ktoré môže vyústiť do posthemoragickej anémie. Prejavy, príznaky a závažnosť sa budú líšiť podľa lokality a stupňa alebo rozsahu krvácania (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť apixabánu sa skúmala v 1 klinickej štúdií fázy I a 3 klinických štúdiách fázy II/III zahŕňajúcich 970 pacientov. Z týchto pacientov, 568 dostalo jednu alebo viacero dávok apixabánu pri priemernej celkovej expozícii 1, 24, 331 a 80 dní v tomto poradí (pozri časť 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabánu zodpovedajúce ich telesnej hmotnosti a liekovú formu zodpovedajúcu ich veku.

Celkovo bol bezpečnostný profil apixabánu u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do <18 rokov podobný bezpečnostnému profilu u dospelých a vo všeobecnosti bol konzistentný v rámci rôznych pediatrických vekových skupín.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pediatrických pacientov boli epistaxa a abnormálne vaginálne krvácanie (pozri tabuľku 3, profil nežiaducich reakcií a ich frekvencie podľa indikácie).

U pediatrických pacientov boli epistaxa (veľmi časté), abnormálne vaginálne krvácanie (veľmi časté), precitlivosť a anafylaxia (časté), pruritus (časté), hypotenzia (časté), hematochézia (časté), zvýšená aspartátaminotransferáza (časté), alopecia (časté) a hemorágia po zákroku (časté) hlásené častejšie v porovnaní s dospelými liečenými apixabánom, ale spadali do rovnakej kategórie podľa frekvencie ako u pediatrických pacientov v ramene so štandardnou liečbou. Jedinou výnimkou bolo abnormálne vaginálne krvácanie, ktoré sa v ramene so štandardnou starostlivosťou hlásilo ako časté. Vo všetkých prípadoch okrem jedného boli hlásené zvýšenia pečenejých transamináz u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú chemoterapiu na základnú malignitu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie apixabánom môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. V prípade komplikácií spôsobených krvácaním sa musí liečba ukončiť a vyšetriť zdroj krvácania. Je potrebné zvážiť začatie vhodnej liečby, napr. chirurgickej hemostázy, transfúzie čerstvej zmrazenej plazmy alebo podávania látky na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných klinických štúdiách sa u zdravých dospelých jedincov, ktorým sa podával apixabán perorálne v dávkach do 50 mg denne počas 3 – 7 dní (25 mg dvakrát denne (BID) počas 7 dní alebo 50 mg jedenkrát denne (QD) počas 3 dni), neprejavili žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie.

U zdravých dospelých osôb znížilo podanie aktívneho uhlia 2 a 6 hodín po požití 20 mg dávky apixabánu priemernú AUC apixabánu o 50 % a 27 %, v uvedenom poradí, a nemalo žiadny vplyv na C_{max} . Keď bolo aktívne uhlie podané 2 a 6 hodín po apixabáne, priemerný polčas apixabánu klesol z 13,4 hodín na 5,3 hodín a 4,9 hodín, v uvedenom poradí, keď sa apixabán podal samotne. Podávanie aktívneho uhlia môže byť teda užitočné pri zvládaní predávkovania apixabánom alebo náhodného požitia.

Hemodialýza znížila AUC apixabánu o 14 % u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD), keď sa podávala jednorazová dávka apixabánu 5 mg perorálne. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania apixabánom.

V situáciách, v ktorých je kvôli život ohrozujúcemu alebo nekontrolovanému krvácaniu potrebné zvrátenie antikoagulácie, je pre dospelých k dispozícii špecifické antidotum na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (andexanet alfa) (pozri časť 4.4). Možno zvážiť aj podanie koncentrátov protrombínového komplexu (prothrombin complex concentrates, PCC) alebo rekombinantného faktora VIIa. Zrušenie farmakodynamických účinkov apixabánu preukázané zmenami v teste na tvorbu trombínu bolo zrejmé na konci infúzie a začiatkové hodnoty boli dosiahnuté v priebehu 4 hodín po začatí 30 minútovej infúzie 4-faktorového PCC u zdravých jedincov. Nie sú však žiadne klinické skúsenosti s použitím 4-faktorových PCC na zastavenie krvácania u jednotlivcov, ktorí dostali apixabán. V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s použitím rekombinantného faktora VIIa u jedincov užívajúcich apixabán. Môže sa zvážiť opätovné dávkovanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšenia krvácania.

Špecifické antidotum na zvrátenie farmakodynamického účinku apixabánu prostredníctvom jeho antagonizovania (andexanet alfa) sa v pediatickej populácii nestanovilo (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre andexanet alfa). Môže sa zvážiť aj transfúzia čerstvej zmrazenej plazmy alebo podanie PCC alebo rekombinantného faktora VIIa.

V závislosti na lokálnej dostupnosti sa v prípade rozsiahleho krvácania môže zväžiť konzultácia experta na koaguláciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa, ATC kód: B01AF02

Mechanizmus účinku

Apixabán je silný perorálny reverzibilný priamy a vysoko selektívny inhibítor faktora Xa. Pre svoju antitrombotickú aktivitu si nevyžaduje antitrombín III. Apixabán inhibuje voľný a na krvnú zrazeninu viazaný faktor Xa a aktivitu protrombinázy. Apixabán nemá žiadne priame účinky na agregáciu trombocytov, ale nepriamo inhibuje agregáciu trombocytov vyvolanú trombínom. Inhibíciou faktora Xa apixabán zabráňuje tvorbe trombínu a vzniku trombu. Predklinické štúdie s apixabánom na zvieratách preukázali antitrombotický účinok v prevencii arteriálnej a venózne trombozy v dávkach, ktoré zachovávajú (umožňujú) hemostázu.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabánu reflektujú mechanizmus účinku (inhibícia FXa). V dôsledku inhibície FXa apixabán predlžuje testy zrážavosti, ako protrombínový čas (PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). U dospelých sú zmeny pozorované v týchto testoch zrážavosti v očakávaných terapeutických dávkach malé a podliehajú vysokému stupňu variability. Neodporúčajú sa na hodnotenie farmakodynamických účinkov apixabánu. V teste na tvorbu trombínu znížil apixabán potenciál endogénneho trombínu, mieru tvorby trombínu v ľudskej plazme.

Apixabán vykazuje aj anti-faktorovú Xa aktivitu (AXA), čo je zrejmé zo zníženia enzýmovej aktivity faktora Xa v mnohých komerčných súpravách anti-faktora Xa, avšak výsledky medzi jednotlivými súpravami sa líšia. Údaje z klinických štúdií u dospelých sú dostupné len z chromogénneho testu Rotachrom® Heparin. Anti-faktorová Xa aktivita vykazuje blízky priamy lineárny vzťah s plazmatickou koncentráciou apixabánu, s maximálnymi hodnotami v čase maximálnych koncentrácií apixabánu v plazme. Vzťah medzi plazmatickými koncentraciami apixabánu a anti-faktorovou Xa aktivitou je približne lineárny v širokom rozpätí dávkovania apixabánu. Výsledky z pediatrických štúdií s apixabánom indikujú, že lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a AXA je konzistentný s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých. To podporuje dokumentovaný mechanizmus účinku apixabánu ako selektívneho inhibítora FXa.

Tabuľka 4 zobrazuje očakávanú expozíciu v rovnovážnom stave a anti-faktorovú Xa aktivitu pre každú indikáciu pre dospelých. U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení užívajúcich apixabán na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie výsledky ukazujú menej ako 1,7-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni. U pacientov užívajúcich apixabán na liečbu DVT a PE alebo na prevenciu rekurentnej DVT a PE, výsledky ukazujú menej ako 2,2-násobnú fluktuáciu od maximálnej k minimálnej úrovni.

Tabuľka 4: Očakávaná expozícia apixabánu v rovnovážnom stave a anti-faktorová Xa aktivita

	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-faktorová Xa aktivita, max. (IU/ml)	Apix. anti-faktorová Xa aktivita, min. (IU/ml)
	Medián [5., 95. percentil]			
<i>Prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie: NVAf</i>				
2,5 mg dvakrát denne*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dvakrát	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]

	Apix. C_{max} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-faktorová Xa aktivita, max. (IU/ml)	Apix. anti-faktorová Xa aktivita, min. (IU/ml)
denne				
<i>Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTet)</i>				
2,5 mg dvakrát denne	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dvakrát denne	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dvakrát denne	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

*Populácia so zníženou dávkou, ktorá je založená na 2 z 3 kritérií zníženia dávky v štúdií ARISTOTLE

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu (napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon).

Pediatrická populácia

Pediatrické štúdie s apixabánom využívali kvapalnú anti-Xa apixabánový test STA®. Výsledky z týchto štúdií indikujú, že lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a anti-faktorovou Xa aktivitou (AXA) je konzistentný s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých. To podporuje zdokumentovaný mechanizmus účinku apixabánu ako selektívneho inhibítora FXa.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 9 až ≥ 35 kg v štúdií CV185155 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 30,3 (22) ng/ml a C_{maxss} 80,8 (16,8) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA s použitím pediatrického dávkovacieho režimu boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 6 až ≥ 35 kg v štúdií CV185362 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 67,1 (30,2) ng/ml do 213 (41,7) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 71,3 (61,3) ng/ml a C_{maxss} 230 (39,5) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA s použitím pediatrického dávkovacieho režimu boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 6 až ≥ 35 kg v štúdií CV185325 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 47,1 (57,2) ng/ml do 146 (40,2) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 50 (54,5) ng/ml a C_{maxss} 144 (36,9) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA s použitím pediatrického dávkovacieho režimu boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

Predpokladaná expozícia v ustálenom stave a anti-faktorová Xa aktivita pre pediatrické štúdie naznačujú, že fluktuácia koncentrácií apixabánu od maximálnych po minimálne v ustálenom stave a úrovne AXA boli približne 3-násobné (min., max.: 2,65 – 3,22) v celkovej populácii.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenčia mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF)

Celkovo 23 799 dospelých pacientov bolo randomizovaných do klinického programu (ARISTOTLE: porovnanie apixabánu a warfarínu, AVERROES: porovnanie apixabánu a ASA) zahŕňajúc 11 927 pacientov randomizovaných na apixabán. Program bol navrhnutý na preukázanie účinnosti a bezpečnosti apixabánu na prevenciu mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF) a s jedným alebo viacerými ďalšími rizikovými faktormi, ako:

- predchádzajúca mozgová príhoda alebo prechodný ischemický atak (TIA)
- vek ≥ 75 rokov
- hypertenzia
- diabetes mellitus
- symptomatické srdcové zlyhanie (NYHA trieda $\geq$ II)

Štúdia ARISTOTLE

V štúdii ARISTOTLE bolo celkovo 18 201 dospelých pacientov randomizovaných na dvojito zaslepenú liečbu apixabánom v dávke 5 mg dvakrát denne (alebo 2,5 mg dvakrát denne u vybraných pacientov [4,7 %], pozri časť 4.2) alebo warfarínom (cieľový rozsah INR 2,0 – 3,0). Pacienti boli v štúdii vystavení skúmanému liečivu v priemere 20 mesiacov. Priemerný vek bol 69,1 rokov, priemerné CHADS₂ skóre bolo 2,1 a 18,9 % pacientov malo v minulosti mozgovú príhodu alebo TIA.

Apixabán v štúdii dosiahol štatisticky významnú prevahu v primárnom koncovom ukazovateli prevencie mozgovej príhody (hemoragickej alebo ischemickej) a systémovej embólie (pozri tabuľku 5) v porovnaní s warfarínom.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdii ARISTOTLE

	Apixabán N=9 120 n (%/rok)	Warfarín N=9 081 n (%/rok)	Pomer rizika (95 % IS)	p- hodnota
Mozgová príhoda alebo systémová embólia	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Mozgová príhoda				
Ischemická alebo nešpecifická	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemoragická	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Systémová embólia	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Medián percenta času, kedy boli pacienti randomizovaní na warfarín v terapeutickom rozsahu (TTR) (INR 2 - 3), bol 66 %.

Apixabán preukázal zníženie mozgovej príhody a systémovej embólie v porovnaní s warfarínom naprieč rôznymi úrovňami TTR podľa centier; v rámci najvyššieho kvartilu TTR podľa centier bol pomer rizika pre apixabán oproti warfarínu 0,73 (95 % IS; 0,38; 1,40).

Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele závažného krvácania a úmrtia z akejkoľvek príčiny sa testovali pomocou vopred špecifikovanej hierarchickej testovacej stratégie na kontrolu celkovej chyby typu I v klinickom skúšaní. Štatisticky významná prevaha sa tiež dosiahla v kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch závažného krvácania a tiež v úmrtí z akejkoľvek príčiny (pozri tabuľku 6). Pri zlepšenom sledovaní INR sa znížili pozorované benefity apixabánu v porovnaní s warfarínom týkajúce sa úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Tabuľka 6: Sekundárne koncové ukazovatele u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdiu ARISTOTLE

	Apixabán N = 9 088 n (%/rok)	Warfarín N = 9 052 n (%/rok)	Pomer rizika (95 % IS)	p-hodnota
Výsledky krvácania				
Závažné*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Fatálne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniálne	52 (0,33)	122 (0,80)		
Závažné + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Všetky	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Iné koncové ukazovatele				
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarkt myokardu	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Závažné krvácanie definované podľa kritérií Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH).

†klinicky relevantné, nezávažné

Celková miera prerušenia z dôvodu nežiaducich reakcií v štúdiu ARISTOTLE bola 1,8 % pre apixabán a 2,6 % pre warfarín.

Výsledky účinnosti pre vopred špecifikované podskupiny, vrátane CHADS₂ skóre, veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu funkcie obličiek, predchádzajúcej mozgovej príhody alebo TIA a diabetu, boli zhodné s primárnymi výsledkami účinnosti pre celkovú populáciu skúmanú v klinickom skúšaní.

Incidencia ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) definovaných závažných gastrointestinálnych krvácaní (vrátane krvácania do horného GI traktu, do dolného GI traktu a rektálneho krvácania) bolo 0,76 %/rok na apixabáne a 0,86 %/rok na warfaríne.

Výsledky závažného krvácania pre vopred špecifikované podskupiny, vrátane CHADS₂ skóre, veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, stavu funkcie obličiek, predchádzajúcej mozgovej príhody alebo TIA a diabetu, boli zhodné s výsledkami pre celkovú populáciu skúmanú v klinickom skúšaní.

Štúdia AVERROES

V štúdiu AVERROES bolo randomizovaných celkovo 5 598 dospelých pacientov, považovaných skúšajúcimi za nevhodných pre VKA, na liečbu s apixabánom v dávke 5 mg dvakrát denne (alebo 2,5 mg dvakrát denne u vybraných pacientov [6,4 %], pozri časť 4.2) alebo ASA. ASA sa podávala jedenkrát denne v dávke 81 mg (64 %), 162 (26,9 %), 243 (2,1 %) alebo 324 mg (6,6 %) podľa uváženia skúšajúceho. Pacienti boli vystavení skúmanému liečivu v priemere 14 mesiacov. Priemerný vek bol 69,9 rokov, priemerné CHADS₂ skóre bolo 2,0 a 13,6 % pacientov malo v minulosti mozgovú príhodu alebo TIA.

Časté dôvody nevhodnosti pre liečbu VKA v štúdiu AVERROES zahŕňali neschopnosť/nepravdepodobnosť dosiahnutia INR v požadovaných intervaloch (42,6 %), pacient odmietol liečbu s VKA (37,4 %), CHADS₂ skóre = 1 a lekár neodporučil VKA (21,3 %), na pacienta sa nedalo spoľahnúť, že bude užívať liek VKA podľa predpisu (15,0 %) a náročnosť/očakávaná náročnosť kontaktovania pacienta v prípade urgentnej zmeny dávky (11,7 %).

Štúdia AVERROES bola ukončená predčasne na základe odporúčania nezávislého Výboru pre monitorovanie údajov z dôvodu jasného dôkazu zníženia mozgovej príhody a systémovej embólie s prijateľným bezpečnostným profilom.

Celková miera prerušenia z dôvodu nežiaducich reakcií v štúdiu AVERROES bola 1,5 % pre apixabán a 1,3 % pre ASA.

V štúdií dosiahol apixabán štatisticky významnú prevahu v primárnom koncovom ukazovateli prevencie mozgovej príhody (hemoragickej, ischemickej alebo nešpecifikovanej) alebo systémovej embólie (pozri tabuľku 7) v porovnaní s ASA.

Tabuľka 7: Kľúčové výsledky účinnosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdií AVERROES

	Apixabán N = 2 807 n (%/rok)	ASA N = 2 791 n (%/rok)	Pomer rizika (95 % IS)	p- hodnota
Mozgová príhoda alebo systémová embólia*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Mozgová príhoda				
Ischemická alebo nešpecifická	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemoragická	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Systémová embólia	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Mozgová príhoda, systémová embólia, IM alebo vaskulárne úmrtie*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarkt myokardu	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Vaskulárne úmrtie	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Úmrtie z akejkoľvek príčiny †	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Hodnotené sekvenčnou testovacou stratégiou navrhnutou na kontrolu celkovej chyby typu I v klinickom skúšaní

† Sekundárny koncový ukazovateľ.

V incidencii závažného krvácania sa nezistil žiadny štatisticky významný rozdiel medzi apixabánom a ASA (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Krvácavé udalosti u pacientov s fibriláciou predsiení v štúdií AVERROES

	Apixabán N = 2 798 n (%/rok)	ASA N = 2 780 n (%/rok)	Pomer rizika (95 % IS)	p- hodnota
Závažné*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatálne, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniálne, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Závažné + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Všetky	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Závažné krvácanie definované podľa kritérií Medzinárodnej spoločnosti pre trombózu a hemostázu (ISTH).

†klinicky relevantné, nežávažné

Pacienti s NVAF s ACS a/alebo podstupujúci PCI

Do štúdie AUGUSTUS, otvorenej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie s 2 x 2 faktoriálnym dizajnovým skúšaním sa zapojilo 4 614 dospelých pacientov s NVAF, ktorí mali ACS (43 %) a/alebo podstúpili PCI (56 %). Všetci pacienti dostávali základnú liečbu s inhibítorom P2Y12 (klopidogrel: 90,3 %) predpísanú podľa lokálnych štandardných terapeutických postupov. .

Do 14 dní po ACS a/alebo PCI boli pacienti randomizovaní buď do skupiny s apixabánom 5 mg dvakrát denne (2,5 mg dvakrát denne, ak boli splnené dve alebo viaceré kritériá na zníženie dávky; 4,2 % dostávalo nižšiu dávku), alebo do skupiny s VKA, ktorým bola podávaná buď ASA (81 mg jedenkrát denne) alebo placebo. Priemerný vek bol 69,9 roka, 94 % randomizovaných pacientov malo skóre CHA₂DS₂-VASc > 2 a 47 % malo skóre HAS-BLED > 3. U pacientov, ktorí boli randomizovaní na VKA, bol podiel času v terapeutickom rozsahu (TTR) (INR 2-3) 56 %, s 32 % času pod TTR a 12 % času nad TTR.

Primárnym cieľom štúdie AUGUSTUS bolo vyhodnotiť bezpečnosť, pričom primárnym koncovým ukazovateľom bolo ISTH závažné krvácanie alebo CRNM krvácanie. Pri porovnaní apixabánu oproti VKA došlo k primárnemu bezpečnostnému koncovému ukazovateľu ISTH závažného alebo CRNM

krvácania v 6. mesiaci u 241 (10,5 %) pacientov v apixabánovom ramene a u 332 (14,7 %) pacientov vo VKA ramene (HR = 0,69, 95 % IS: 0,58, 0,82; 2-stranné $p < 0,0001$ pre non-inferioritu a $p < 0,0001$ pre superioritu). Pre VKA ďalšie analýzy využívajúce podskupiny podľa TTR dokázali, že najvyššia miera krvácania sa spája s najnižším kvartilom TTR. Miera krvácania bola podobná medzi apixabánom a najvyšším kvartilom TTR.

Pri porovnaní ASA oproti placebo došlo k primárnemu bezpečnostnému koncovému ukazovateľu ISTH závažného alebo CRNM krvácania v 6. mesiaci u 367 (16,1 %) pacientov v ASA ramene a u 204 (9,0 %) pacientov v placebo ramene (HR = 1,88, 95 % IS: 1,58, 2,23; dvojstranné $p < 0,0001$).

Konkrétne u pacientov liečených apixabánom došlo k závažnému krvácaniu alebo k CRNM krvácaniu u 157 (13,7 %) pacientov v ASA ramene a u 84 (7,4 %) pacientov v placebo ramene. U pacientov liečených VKA došlo k závažnému alebo CRNM krvácaniu u 208 (18,5 %) pacientov v ASA ramene a u 122 (10,8 %) pacientov v placebo ramene.

Ďalšie účinky liečby sa vyhodnocovali ako sekundárny cieľ štúdie so zloženými koncovými ukazovateľmi.

Pri porovnaní apixabánu oproti VKA došlo k zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo opakovanej hospitalizácie u 541 (23,5 %) pacientov v apixabánovom ramene a u 632 (27,4 %) pacientov vo VKA ramene. K zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo ischemickej udalosti (mozgová príhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu alebo urgentná revaskularizácia) došlo u 170 (7,4 %) pacientov v apixabánovom ramene a u 182 (7,9 %) pacientov vo VKA ramene.

Pri porovnaní ASA oproti placebo došlo k zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo opakovanej hospitalizácie u 604 (26,2 %) pacientov v ASA ramene a u 569 (24,7 %) pacientov v placebo ramene. K zloženému koncovému ukazovateľu úmrtia alebo ischemickej udalosti (mozgová príhoda, infarkt myokardu, trombóza stentu alebo urgentná revaskularizácia) došlo u 163 (7,1 %) pacientov v ASA ramene a u 189 (8,2 %) pacientov v placebo ramene.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

Do štúdie EMANATE, otvorenej, multicentrickej štúdie, bolo zapojených 1 500 dospelých pacientov, ktorí predtým buď neužívali perorálnu antikoagulačnú liečbu, alebo sa ňou liečili menej ako 48 hodín, a u ktorých bola plánovaná kardioverzia z dôvodu NVAF. Pacienti sa v pomere 1 : 1 randomizovali na apixabán alebo na heparín a/alebo VKA na prevenciu kardiovaskulárnych príhod. Elektrická a/alebo farmakologická kardioverzia sa uskutočňovala po najmenej 5 dávkach apixabánu 5 mg dvakrát denne (alebo 2,5 mg dvakrát denne u vybraných pacientov (pozri časť 4.2)) alebo najmenej 2 hodiny po 10 mg nasycovacej dávke (alebo 5 mg nasycovacej dávke u vybraných pacientov (pozri časť 4.2)), ak bola potrebná skoršia kardioverzia. V skupine s apixabánom dostalo nasycovaciu dávku 342 pacientov (331 pacientov dostalo 10 mg dávku a 11 pacientov dostalo 5 mg dávku).

V skupine s apixabánom ($n = 753$) nedošlo k žiadnej mozgovej príhode (0 %) a ku 6 (0,80 %) mozgovým príhodám došlo v skupine s heparínom a/alebo VKA ($n = 747$; RR 0,00, 95 % CI 0,00, 0,64). K úmrtiu z akejkoľvek príčiny došlo u 2 pacientov (0,27 %) v skupine s apixabánom a u 1 pacienta (0,13 %) v skupine s heparínom a/alebo VKA. Neboli hlásené žiadne systémové embolické príhody.

V skupine s apixabánom došlo u 3 pacientov (0,41 %) k príhodám závažného krvácania a u 11 (1,50 %) pacientov k príhodám klinicky významného nezávažného (clinically relevant non-major, CRNM) krvácania, v porovnaní so 6 pacientmi (0,83 %), u ktorých došlo k príhodám závažného krvácania, a 13 pacientmi (1,80 %), u ktorých došlo k príhodám klinicky významného nezávažného (clinically relevant non-major, CRNM) krvácania, v skupine s heparínom a/alebo v skupine s VKA.

Táto prieskumná štúdia dokázala porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť liečebnej skupiny s apixabánom a liečebnej skupiny s heparínom a/alebo VKA v podmienkach kardioverzie.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt)

Klinický program pre dospelých (AMPLIFY: apixabán oproti enoxaparínu/warfarínu, AMPLIFY-EXT: apixabán oproti placebo) bol navrhnutý tak, aby preukázal účinnosť a bezpečnosť apixabánu v

liečbe DVT a/alebo PE (AMPLIFY) a predĺženej terapie na prevenciu rekurentnej DVT a/alebo PE nasledujúcej po 6 až 12 mesiacoch antikoagulačnej liečby DVT a/alebo PE (AMPLIFY-EXT). Obidve štúdie boli randomizované, dvojito zaslepené, multinárodné skúšania s paralelnými skupinami u pacientov so symptomatickou proximálnou DVT alebo symptomatickou PE. Všetky kľúčové ukazovatele bezpečnosti a účinnosti boli posudzované nezávislou zaslepenou komisiou.

Štúdia AMPLIFY

V štúdií AMPLIFY bolo randomizovaných celkovo 5 395 dospelých pacientov liečených apixabánom 10 mg perorálne dvakrát denne počas 7 dní, po ktorých nasledovala liečba apixabánom 5 mg perorálne dvakrát denne počas 6 mesiacov, alebo enoxaparínom v dávke 1 mg/kg dvakrát denne subkutánne počas minimálne 5 dní (do INR $\geq$ 2) a warfarínom (cieľový rozsah INR 2,0 – 3,0) perorálne počas 6 mesiacov.

Priemerný vek bol 56,9 rokov a 89,8 % randomizovaných pacientov malo nevyprovokované príhody VTE. U pacientov randomizovaných na warfarín bolo priemerné percentuálne vyjadrenie času v terapeutickom rozsahu (INR 2,0 – 3,0) 60,9. Pri apixabáne sa preukázalo zníženie výskytu rekurentnej symptomatickej VTE alebo úmrtia súvisiaceho s VTE naprieč rôznymi úrovňami TTR podľa centier; v rámci najvyššieho kvartilu TTR podľa centier bolo relatívne riziko pri apixabáne oproti enoxaparínu/warfarínu 0,79 (95 % IS, 0,39; 1,61).

V štúdií sa preukázalo, že apixabán je noninferiórny voči enoxaparínu/warfarínu v kombinovanom primárnom cieľovom ukazovateli posudzovanej rekurentnej symptomatickej VTE (DVT bez fatálneho konca alebo PE bez fatálneho konca) alebo úmrtia súvisiaceho s VTE (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti v štúdií AMPLIFY

	Apixabán N = 2 609 n (%)	Enoxaparín/ warfarín N = 2 635 n (%)	Relatívne riziko (95 % IS)
VTE alebo úmrtie súvisiace s VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
PE	27 (1,0)	23 (0,9)	
Úmrtie súvisiace s VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
Úmrtie súvisiace s VTE alebo CV	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, úmrtie súvisiace s VTE alebo závažné krvácanie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Noninferiórne v porovnaní s enoxaparínom/warfarínom (hodnota $p < 0,0001$)

Účinnosť apixabánu bola v úvodnej liečbe VTE konzistentná medzi pacientmi, ktorí sa liečili na PE [relatívne riziko 0,9; 95 % IS (0,5; 1,6)] alebo DVT [relatívne riziko 0,8; 95 % IS (0,5; 1,3)]. Účinnosť v podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, index telesnej hmotnosti (BMI), funkciu obličiek, rozsah indexu PE, polohu DVT trombu a predchádzajúce používanie parenterálneho heparínu bola vo všeobecnosti konzistentná.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie. V štúdií bol apixabán štatisticky superiórny voči enoxaparínu/warfarínu v primárnom cieľovom ukazovateli bezpečnosti [relatívne riziko 0,31; 95 % interval spoľahlivosti (0,17; 0,55), hodnota $p < 0,0001$] (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10: Výsledky krvácania v štúdiu AMPLIFY

	Apixabán N = 2 676 n (%)	Enoxaparín/ warfarín N = 2 689 n (%)	Relatívne riziko (95 % IS)
Závažné	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Závažné + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Nezávažné	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Všetky	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Posudzované závažné krvácanie a CRNM krvácanie v ktoromkoľvek anatomicom mieste bolo vo všeobecnosti nižšie v skupine s apixabánom na základe porovnania s enoxaparínom/warfarínom. Posudzované závažné ISTH gastrointestinálne krvácanie sa objavilo u 6 (0,2 %) pacientov liečených apixabánom a 17 (0,6 %) pacientov liečených enoxaparínom/warfarínom.

Štúdia AMPLIFY-EXT

V štúdiu AMPLIFY-EXT bolo randomizovaných celkovo 2 482 dospelých pacientov na liečbu apixabánom 2,5 mg perorálne dvakrát denne, apixabánom 5 mg perorálne dvakrát denne alebo placebo počas 12 mesiacov po dokončení 6 až 12 mesiacov úvodnej antikoagulačnej liečby. Z týchto pacientov sa 836 pacientov (33,7 %) zúčastnilo štúdie AMPLIFY pred zaradením do štúdie AMPLIFY-EXT. Priemerný vek bol 56,7 rokov a 91,7 % randomizovaných pacientov malo nevyprovokované príhody VTE.

V štúdiu boli obidve dávky apixabánu štatisticky superiórne voči placebo v primárnom cieľovom ukazovateli rekurentnej symptomatickej VTE (DVT bez fatálneho konca alebo PE bez fatálneho konca) alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny (pozri tabuľku 11).

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti v štúdiu AMPLIFY-EXT

	Apixabán	Apixabán	Placebo	Relatívne riziko (95 % IS)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 813)	(N = 829)	Apix 2,5 mg oproti placebo	Apix 5,0 mg oproti placebo
	n (%)				
Rekurentná VTE alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny	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)		
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Rekurentná VTE alebo úmrtie súvisiace s VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Rekurentná VTE alebo úmrtie súvisiace s CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
DVT bez fatálneho konca [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
PE bez fatálneho konca [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Úmrtie súvisiace s VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] hodnota p < 0,0001

* U pacientov s viac ako jednou príhodou prispievajúcou ku kompozitnému cieľovému ukazovateľu sa hlásila len prvá príhoda (napr. ak sa u jedinca objavila DVT a potom aj PE, hlásila sa len DVT)

† U konkrétnych jednotlivcov sa mohla objaviť viac ako jedna udalosť a mohla byť uvedená v oboch klasifikáciách.

Účinnosť apixabánu na prevenciu rekurentnej VTE sa naprieč podskupinami zahŕňajúcimi vek, pohlavie, BMI a funkciu obličiek zachovala.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bezpečnosti bolo závažné krvácanie počas obdobia liečby. Výskyt závažného krvácania pri oboch dávkach apixabánu sa v štúdií štatisticky neodlišoval od placebo. Neobjavil sa žiadny štatisticky významný rozdiel vo výskyte závažného + CRNM krvácania, nezávažného krvácania a všetkých krvácaní medzi pacientami liečenými 2,5 mg apixabánu dvakrát denne a pacientami užívajúcimi placebo (pozri tabuľku 12).

Tabuľka 12: Výsledky krvácania v štúdií AMPLIFY-EXT

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

Posudzované závažné ISTH gastrointestinálne krvácanie sa objavilo u 1 (0,1 %) pacienta liečeného apixabánom v dávke 5 mg dvakrát denne, v dávke 2,5 mg dvakrát denne sa taketo krvácanie neobjavilo u žiadneho pacienta a objavilo sa u 1 (0,1 %) pacienta užívajúceho placebo.

Pediatrická populácia

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov

Štúdia CV185325 bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná, nezaslepená, multicentrická štúdia apixabánu na liečbu VTE u pediatrických pacientov. Táto deskriptívna štúdia účinnosti a bezpečnosti zahŕňala 217 pediatrických pacientov, ktorí vyžadovali antikoagulačnú liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE. 137 pacientov v 1. vekovej skupine (12 až < 18 rokov), 44 pacientov v 2. vekovej skupine (2 až < 12 rokov), 32 pacientov v 3. vekovej skupine (28 dní až < 2 roky) a 4 pacientov v 4. vekovej skupine (od narodenia do < 28 dní). Index VTE sa potvrdil zobrazovaním a posudzoval sa nezávisle. Pred randomizáciou sa pacienti liečili štandardnou antikoagulačnou liečbou až 14 dní (priemerné (SD) trvanie štandardnej antikoagulačnej liečby pred začiatkom skúšaného lieku bolo 4,8 (2,5) dní a 92,3 % pacientov začalo pred ≤ 7 dňami). Pacienti sa randomizovali v pomere 2:1 na užívanie liekovej formy apixabánu zodpovedajúcej ich veku (dávky upravené podľa telesnej hmotnosti zodpovedajúce úvodnej dávke 10 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 5 mg dvakrát denne u dospelých) alebo na štandardnú liečbu. Pre pacientov vo veku 2 až < 18 rokov, štandardná liečba pozostávala z heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), nefrakcionovaných heparínov (UFH) alebo antagonistov vitamínu K (VKA). Pre pacientov vo veku 28 dní až < 2 roky bola štandardná liečba obmedzená na heparíny (UFH alebo LMWH). Hlavná liečebná fáza trvala 42 až 84 dní pre pacientov vo veku < 2 roky a 84 dní u pacientov vo veku > 2 roky. Pacienti vo veku 28 dní až < 18 rokov, ktorí boli randomizovaní na užívanie apixabánu, mali možnosť pokračovať v liečbe apixabánom ďalších 6 až 12 týždňov v predĺženej fáze.

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol zložený zo všetkých snímok potvrdených a posudzovaných symptomatických a asymptomatických rekurentných VTE a úmrtia súvisiaceho s VTE. U žiadneho pacienta v žiadnej liečebnej skupine nedošlo k úmrtiu súvisiacemu s VTE. Celkovo u 4 (2,8 %) pacientov v apixabánovej skupine a 2 (2,8 %) pacientov v skupine so štandardnou

liečbou došlo k najmenej 1 posudzovanej symptomatickej alebo asymptomatickej rekurentnej VTE udalosti.

Medián predĺženej expozície u 143 liečených pacientov v apixabánovom ramene bol 84,0 dní. Expozícia sa prekročila 84 dní u 67 (46,9 %) pacientov. Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, kombinované veľké krvácanie a CRNM krvácanie, sa pozoroval u 2 (1,4 %) pacientov na apixabáne vs. 1 (1,4 %) pacienta na štandardnej liečbe s RR 0,99 (95 % IS 0,1;10,8). Vo všetkých prípadoch sa to týkalo CRNM krvácania. Mierne krvácanie sa hlásilo u 51 (35,7 %) pacientov v apixabánovej skupine a 21 (29,6 %) pacientov v skupine so štandardnou liečbou, s RR 1,19 (95 % IS 0,8; 1,8).

Závažné krvácanie sa definovalo ako krvácanie, ktoré spĺňa jedno alebo viacero nasledovných kritérií: (i) fatálne krvácanie; (ii) klinicky zjavné krvácanie s poklesom Hgb o minimálne 20 g/l (2 g/dl) počas 24 hodín; (iii) krvácanie, ktoré je retroperitoneálne, pľúcne, intrakraniálne alebo inak ovplyvňujúce centrálny nervový systém; a (iv) krvácanie, ktoré vyžaduje chirurgickú intervenciu na operačnej sále (vrátane intervenčnej rádiológie).

CRNM krvácanie sa definovalo ako krvácanie, ktoré spĺňa jedno alebo viacero nasledovných kritérií: (i) zjavné krvácanie, na ktoré je potrebné podanie krvného produktu, a ktoré nemožno priamo prisúdiť základnému ochoreniu pacienta; (ii) krvácanie, ktoré na obnovenie hemostázy vyžaduje lekársku alebo chirurgickú intervenciu inú, ako na operačnej sále.

Nezávažné krvácanie sa definovalo ako iný zjavný alebo voľným okom viditeľný dôkaz krvácania, ktorý nespĺňa vyššie uvedené kritériá závažného alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania. Menštruačné krvácanie sa klasifikovalo skôr ako nezávažné krvácanie, než ako klinicky relevantné nezávažné krvácanie.

U 53 pacientov, ktorí vstúpili do predĺženej fázy a liečili sa apixabánom, sa nehlásila žiadna udalosť symptomatického a ani asymptomatického rekurentného VTE, ani mortalita súvisiaca s VTE. U žiadneho pacienta v predĺženej fáze nedošlo k udalosti posúdennej ako závažné alebo CRNM krvácanie. U ôsmich (8/53; 15,1 %) pacientov v predĺženej fáze došlo k miernemu krvácaniu.

Došlo k 3 úmrtiam v apixabánovej skupine a 1 úmrtiu v skupine so štandardnou liečbou, pričom všetky boli skúšajúcim vyhodnotené ako nesúvisiace s liečbou. Žiadne z týchto úmrtí nebolo spôsobené VTE ani krvávacou udalosťou podľa posúdenia vykonávaného nezávislou komisiou na posudzovanie udalostí.

Bezpečnostná databáza apixabánu u pediatrických pacientov je založená na štúdiu CV185325 pre liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE, doplnenej štúdiou PREVAPIX-ALL a štúdiou SAXOPHONE v primárnej profylaxii VTE a jednodávkovej štúdiu CV185118. Zahŕňa 970 pediatrických pacientov, z ktorých 568 dostávalo apixabán.

Pediatrická indikácia na primárnu profylaxiu VTE nie je schválená.

Prevencia VTE u pediatrických pacientov s akútnou lymfoblastómovou leukémiou alebo lymfoblastómovým lymfómom (ALL, LL)

V štúdiu PREVAPIX-ALL sa celkovo 512 pacientov vo veku od ≥ 1 roku do < 18 rokov s novo diagnostikovanou ALL alebo LL na indukčnej chemoterapii zahŕňajúcej asparaginázu podávanú cez zavedený centrálny venózný prístup náhodne zaradilo v pomere 1:1 do skupiny s nezaslepenou tromboprofylaxiou s apixabánom alebo do skupiny so štandardnou starostlivosťou (bez systémovej antikoagulácie). Apixabán sa podával v režime s fixnými dávkami odstupňovanými podľa telesnej hmotnosti navrhnutom na dosiahnutie expozícií porovnateľných s expozíciami u dospelých, ktorí dostávali 2,5 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 13). Apixabán sa podával vo forme 2,5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Medián trvania expozície v ramene s apixabánom bol 25 dní.

Tabuľka 13: Dávkovanie apixabánu v štúdiu PREVAPIX-ALL

Hmotnostný rozsah	Režim dávkovania
6 až < 10,5 kg	0,5 mg dvakrát denne
10,5 až < 18 kg	1 mg dvakrát denne
18 až < 25 kg	1,5 mg dvakrát denne
25 až < 35 kg	2 mg dvakrát denne
≥ 35 kg	2,5 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol zložený z posudzovanej symptomatickej a asymptomatickej nefatálnej hlbkej venóznej trombózy, pľúcnej embólie, cerebrálnej venózne sínusovej trombózy a úmrtia súvisiaceho s venóznou tromboembóliou. Incidencia primárneho koncového ukazovateľa účinnosti bola 31 (12,1 %) v ramene s apixabánom oproti 45 (17,6 %) v ramene so štandardnou liečbou. Zníženie relatívneho rizika nedosiahlo signifikantnosť.

Koncové ukazovatele bezpečnosti sa posudzovali podľa kritérií ISTH. K výskytu primárneho koncového ukazovateľa bezpečnosti, závažného krvácania, došlo u 0,8 % pacientov v každom liečebnom ramene. K výskytu CRNM krvácania došlo u 11 pacientov (4,3 %) v ramene s apixabánom a u 3 pacientov (1,2 %) v ramene so štandardnou liečbou. Najčastejšou udalosťou CRNM krvácania, ktorá sa podieľala na rozdieli v liečbe, bola epistaxa s miernou až strednou intenzitou. K výskytu nezávažného krvácania došlo u 37 pacientov v ramene s apixabánom (14,5 %) a u 20 pacientov (7,8 %) v ramene so štandardnou starostlivosťou.

Prevenia tromboembólie (TE) u pediatrických pacientov s vrodeným alebo získaným srdcovým ochorením

SAXOPHONE bola otvorená, multicentrická komparatívna štúdia s randomizáciou v pomere 2:1 u pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov s vrodeným alebo získaným srdcovým ochorením, ktorí vyžadovali antikoaguláciu. Pacienti dostávali apixabán alebo štandardnú tromboprofylaktickú liečbu s antagonistom vitamínu K, alebo nízkomolekulárnym heparínom. Apixabán sa podával v režime s fixnými dávkami odstupňovanými podľa telesnej hmotnosti navrhnutom na dosiahnutie expozícií porovnateľných s expozíciami dosiahnutými u dospelých, ktorí dostávali dávku 5 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 14). Apixabán sa podával vo forme 5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Priemerné trvanie expozície v ramene s apixabánom bolo 331 dní.

Tabuľka 14: Dávkovanie apixabánu v štúdiu SAXOPHONE

Hmotnostný rozsah	Režim dávkovania
6 až < 9 kg	1 mg dvakrát denne
9 až < 12 kg	1,5 mg dvakrát denne
12 až < 18 kg	2 mg dvakrát denne
18 až < 25 kg	3 mg dvakrát denne
25 až < 35 kg	4 mg dvakrát denne
≥ 35 kg	5 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, ktorý sa skladal z posudzovaného závažného krvácania a CRNM krvácania, definovaných podľa ISTH, sa vyskytol u 1 (0,8 %) zo 126 pacientov v ramene s apixabánom a u 3 (4,8 %) zo 62 pacientov v ramene so štandardnou liečbou. Sekundárne koncové ukazovatele bezpečnosti, ktorými boli posudzované príhody závažného krvácania, CRNM krvácania a všetkých typov krvácania, mali podobnú incidenciu v oboch liečebných ramenách. Sekundárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, ktorým bolo prerušenie užívania lieku v dôsledku nežiaducej udalosti, netolerovania lieku alebo krvácania, bol hlásený u 7 (5,6 %) účastníkov v ramene s apixabánom a u 1 (1,6 %) účastníka v ramene so štandardnou liečbou. Ani v jednom liečebnom ramene nedošlo u žiadneho pacienta k tromboembolickej príhode. Ani v jednom liečebnom ramene nedošlo k úmrtiu.

Táto štúdia bola prospektívne navrhnutá pre popis účinnosti a bezpečnosti, z dôvodu očakávanej nízkej incidencie TE a prípadov krvácania v tejto populácii. Keďže sa v tejto štúdii pozorovala nízka incidencia TE, nedalo sa stanoviť definitívne posúdenie rizika a prínosu.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Eliquisom na liečbu venózne tromboembólie v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U dospelých je absolútna biologická dostupnosť apixabánu približne 50 % pri dávkach do 10 mg. Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnymi koncentráciami (C_{max}) objavujúcimi sa 3 až 4 hodiny po užití tablety. Pri dávke 10 mg užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo C_{max} . Apixabán sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Apixabán vykazuje lineárnu farmakokinetiku so zvyšovaním expozície priamo úmerne k dávke pri perorálnych dávkach do 10 mg. Pri dávkach ≥ 25 mg apixabán vykazuje disolučne limitovanú absorpciu so zníženou biologickou dostupnosťou. Parametre expozície apixabánu vykazujú nízku až strednú variabilitu, čo sa odráža v intraindividuálnej (~ 20 % CV) a interindividuálnej variabilite (~ 30 % CV).

Po podaní 10 mg apixabánu perorálne vo forme 2 rozdrvených 5 mg tabliet rozpustených v 30 ml vody bola expozícia porovnateľná s expozíciou po perorálnom podaní 2 celých 5 mg tabliet. Po podaní 10 mg apixabánu perorálne vo forme 2 rozdrvených 5 mg tabliet rozmiešaných v 30 g jablkového pyré bola C_{max} o 21 % nižšia a AUC o 16 % nižšia v porovnaní s podaním 2 celých 5 mg tabliet. Zníženie expozície sa nepovažuje za klinicky relevantné.

Po podaní rozdrvenej 5 mg tablety apixabánu rozpustenej v 60 ml G5W a podanej cez nazogastrickú hadičku bola expozícia podobná ako expozícia pozorovaná v iných klinických štúdiách zahŕňajúcich zdravých jedincov dostávajúcich jednorazovú dávku apixabánu 5 mg perorálne.

Na základe predpokladaného farmakokinetického profilu apixabánu v závislosti od dávky sú výsledky biologickej dostupnosti z vykonaných štúdií použiteľné pri nižších dávkach apixabánu.

Pediatrická populácia

Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnou koncentráciou (C_{max}) objavujúcou sa približne 2 hodiny po podaní jednorazovej dávky.

Distribúcia

U dospelých je väzba na plazmatické proteíny približne 87 %. Distribučný objem (V_{ss}) je približne 21 litrov.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje špecifické pre pediatrickú populáciu o viazaní apixabánu na plazmatické proteíny.

Biotransformácia a eliminácia

Apixabán má viacero spôsobov eliminácie. Z podanej dávky apixabánu u dospelých sa približne 25 % mení na metabolity, väčšina metabolitov sa vylučuje stolicou. U dospelých tvorila renálna exkrécia apixabánu približne 27 % celkového klírensu. V klinických a predklinických štúdiách sa pozorovali ďalšie spôsoby exkrécie – biliárna a priama intestinálna.

U dospelých má apixabán celkový klírens okolo 3,3 l/h a eliminačný polčas približne 12 hodín. U pediatrických pacientov má apixabán celkový zdanlivý klírens okolo 3,0 l/h.

O-demetylácia a hydroxylácia na mieste 3-oxopiperidinyly sú hlavnými miestami biotransformácie. Apixabán sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4/5, s miernym príspevím CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. V ľudskej plazme je hlavným liečivom nezmenený apixabán bez prítomnosti aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Apixabán je substrátom transportných proteínov, P-gp a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

Starší ľudia

Starší pacienti (nad 65 rokov) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie ako mladší pacienti s priemernými hodnotami AUC vyššími približne o 32 % a žiadny rozdiel v C_{max} .

Porucha funkcie obličiek

Nepozoroval sa žiadny vplyv porušenej funkcie obličiek na maximálnu plazmatickú koncentráciu apixabánu. Stanovením klírensu kreatinínu sa zistilo, že zvýšenie expozície apixabánu korelovalo so znížením funkcie obličiek. U jedincov s ľahkou (klírens kreatinínu 51 – 80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa plazmatické koncentrácie (AUC) apixabánu, v porovnaní s jedincami s normálnym klírensom kreatinínu, zvýšili o 16, 29 a 44 % v uvedenom poradí. Porucha funkcie obličiek nemala žiadny evidentný vplyv na vzťah medzi plazmatickou koncentráciou apixabánu a anti-faktorovou X_a aktivitou.

U osôb s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (end-stage renal disease - ESRD) sa AUC apixabánu zvýšila o 36 %, keď sa podávala jednorazová dávka apixabánu 5 mg bezprostredne po hemodialýze v porovnaní s AUC pozorovanou u osôb s normálnou funkciou obličiek. Hemodialýza, ktorá začala dve hodiny po podaní jednorazovej dávky 5 mg apixabánu, znížila AUC apixabánu o 14 % u týchto pacientov s ESRD, čo zodpovedá klírensu apixabánu dialýzou 18 ml/min. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania apixabánu.

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 roky bola ťažká porucha funkcie obličiek definovaná ako odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) nižšia ako 30 ml/min/1,73 m² plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA). V štúdií CV185325 sú pre pacientov vo veku menej ako 2 roky v tabuľke 15, nižšie, sumarizované prahové hodnoty definujúce ťažkú poruchu funkcie obličiek podľa pohlavia a postnatálneho veku. Každá hodnota zodpovedá eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA pre pacientov vo veku ≥ 2 roky.

Tabuľka 15: prahové hodnoty eGFR na zaradenie do štúdie CV185325

Postnatálny vek (pohlavie)	Referenčný rozsah GFR (ml/min/1,73 m ²)	Prahová hodnota eGFR na zaradenie do štúdie*
1 týždeň (chlapci a dievčatá)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 týždňov (chlapci a dievčatá)	66 ± 25	≥ 12
> 8 týždňov až < 2 roky (chlapci a dievčatá)	96 ± 22	≥ 22
2 roky – 12 rokov (chlapci a dievčatá)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 rokov (chlapci)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 rokov (dievčatá)	126 ± 22	≥ 30

*Prahová hodnota na zaradenie do štúdie CV185325 pokiaľ ide o odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR), sa vypočítala podľa aktualizovanej Schwartzovej rovnice (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Táto prahová hodnota podľa protokolu zodpovedala takej eGFR, pod úrovňou ktorej sa prospektívny pacient považoval za majúceho „neadekvátnu funkciu obličiek“, ktorá bráni účasti v štúdií CV185325. Každá prahová hodnota bola definovaná ako eGFR < 30 % 1 štandardnej odchýlky (SD) pod GFR referenčným rozsahom pre daný vek a pohlavie. Prahové hodnoty pre

pacientov vo veku < 2 roky zodpovedajú $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, čo je hodnota bežnej definície ťažkej poruchy funkcie obličiek u pacientov vo veku > 2 roky.

Pediatrickí pacienti s rýchlosťami glomerulárnej filtrácie $\leq 55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ neboli účastníkmi štúdie CV185325, avšak pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{eGFR} \geq 30$ až $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{BSA}$), boli vhodní na zaradenie. Na základe údajov od dospelých pacientov a obmedzených údajov od všetkých pediatrických pacientov liečených apixabánom, u pediatrických pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Apixabán sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

V štúdií, ktorá porovnávala 8 jedincov s ľahkou poruchou funkcie pečene, Childovo-Pughovo skóre 5 ($n = 6$) a 6 ($n = 2$), a 8 jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, Childovo-Pughovo skóre B 7 ($n = 6$) a 8 ($n = 2$), so 16 zdravými jedincami kontrolnej skupiny sa farmakokinetika a farmakodynamika dávky 5 mg apixabánu u jedincov s poruchou funkcie pečene nezmenila. Zmeny v anti-faktorovej Xa aktivite a INR boli medzi jedincami s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými jedincami porovnateľné.

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pohlavie

Expozícia apixabánu bola približne o 18 % vyššia u žien ako u mužov.

U pediatrických pacientov neboli skúmané rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach medzi pohlaviami.

Etnický pôvod a rasa

Výsledky v štúdiách fázy I neukázali odlišiteľné rozdiely vo farmakokinetike medzi belochmi, aziatmi a černochochmi. Závěry z analýzy farmakokinetiky u pacientov, ktorým sa podal apixabán boli zvyčajne konzistentné s výsledkami fázy I.

U pediatrických pacientov neboli skúmané rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach súvisiacich s etnickým pôvodom a rasou.

Telesná hmotnosť

V porovnaní s expozíciou apixabánu u jedincov s telesnou hmotnosťou 65 až 85 kg, u jedincov s telesnou hmotnosťou > 120 kg bola expozícia apixabánu približne o 30 % nižšia a u jedincov s hmotnosťou < 50 kg bola expozícia približne o 30 % vyššia.

Podávanie apixabánu pediatrickým pacientom je založené na fixnom režime dávkovania podľa telesnej hmotnosti.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

U dospelých sa vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky (FK/FD) medzi koncentráciou apixabánu v plazme a niekoľkými farmakodynamickými koncovými ukazovateľmi (anti-faktorová Xa aktivita, [AXA], INR, PT, aPTT) hodnotil po podaní širokého rozpätia dávok (0,5 – 50 mg). Vzťah medzi koncentráciou apixabánu v plazme a anti-faktorovou Xa aktivitou sa najlepšie popísal lineárnym modelom. Vzťah FK/FD pozorovaný u pacientov bol konzistentný s výsledkami u zdravých jedincov.

Podobne, výsledky vyhodnocovania pediatrickej FK/FD apixabánu indikujú lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a AXA. To je konzistentné s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, fertility a embryu-fetálneho vývoja a juvenilnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Najvýznamnejšie pozorované účinky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli také, ktoré súviseli s farmakologickým pôsobením apixabánu na koagulačné parametre krvi. V štúdiách toxicity sa zistilo malé až žiadne zvýšenie tendencie ku krvácanosti. Keďže to môže byť spôsobené nižšou citlivosťou druhov použitých v predklinických štúdiách v porovnaní s ľuďmi, pri extrapolácii na ľudí sa má tento výsledok interpretovať s opatrnosťou.

V mlieku potkanov sa zistil vysoký pomer hladiny apixabánu v mlieku oproti plazme matky ($C_{\max}$ okolo 8, AUC okolo 30), pravdepodobne z dôvodu aktívneho transportu do mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza
celulóza, mikrokryštalická (E 460)
kroskarmelóza, sodná soľ
laurylsíran sodný
stearát horečnatý (E 470b)

Filmový obal

laktóza, monohydrát
hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
triacetín
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre Alu-PVC/PVdC. Škatuľky po 14, 20, 28, 56, 60, 168 a 200 filmom obalených tabliet.
Perforované Alu-PVC/PVdC blistre s oddelenými jednotlivými dávkami. Škatuľky po 100 x 1 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. mája 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Eliquis 0,15 mg granulát v kapsulách na otváranie

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 0,15 mg apixabánu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom:

Každá 0,15 mg kapsula obsahuje až 124 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát v kapsulách na otváranie.

Granulát je bielej až sivobielej farby. Je k dispozícii v tvrdej kapsule s priehľadným telom a žltým nepriehľadným vrchnákom, ktorá sa pred podaním musí otvoriť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba venózneho tromboembolizmu (*venous thromboembolism*, VTE) a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 4 kg až ≤ 5 kg

U pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov sa liečba apixabánom má začať po najmenej 5 dňoch úvodnej parenterálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 5.1).

Odporúčaná dávka apixabánu je založená na telesnej hmotnosti pacienta, tak ako je uvedené v tabuľke 1. V priebehu liečby sa dávka musí upravovať v súlade so zmenou telesnej hmotnosti. V prípade pacientov s hmotnosťou ≥ 35 kg sa môžu podávať dvakrát denne filmom obalené tablety Eliquis 2,5 mg a 5 mg tak, aby sa neprekročila maximálna denná dávka. Návod na dávkovanie pozri v Súhrnoch charakteristických vlastností liekov Eliquis 2,5 mg a 5 mg filmom obalené tablety.

Pre hmotnosť, ktorá nie je uvedená v dávkovacej tabuľke, nie je možné poskytnúť žiadne odporúčané dávkovanie.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie na liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE u pediatrických pacientov podľa telesnej hmotnosti v kilogramoch (kg) (po úvodnom parenterálnom antikoagulanciu)

		1. až 7. deň		8. deň a neskôr	
Liekové formy	Telesná hmotnosť (kg)	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
Granulát v kapsulách na otváranie 0,15 mg	4 až < 5	0,6 mg dvakrát denne	1,2 mg	0,3 mg dvakrát denne	0,6 mg
Obalený granulát vo vrecku 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	5 až < 6	1 mg dvakrát denne	2 mg	0,5 mg dvakrát denne	1 mg
	6 až < 9	2 mg dvakrát denne	4 mg	1 mg dvakrát denne	2 mg
	9 až < 12	3 mg dvakrát denne	6 mg	1,5 mg dvakrát denne	3 mg
	12 až < 18	4 mg dvakrát denne	8 mg	2 mg dvakrát denne	4 mg
	18 až < 25	6 mg dvakrát denne	12 mg	3 mg dvakrát denne	6 mg
	25 až < 35	8 mg dvakrát denne	16 mg	4 mg dvakrát denne	8 mg
Filmom obalené tablety 2,5 mg a 5,0 mg	≥ 35	10 mg dvakrát denne	20 mg	5 mg dvakrát denne	10 mg

Na základe usmernení k liečbe VTE pre pediatrickú populáciu musí byť trvanie celej liečby stanovené individuálne po dôkladnom posúdení prínosu liečby a rizika krvácania (pozri časť 4.4).

Vynechanie dávky

Ak sa vynechá ranná dávka, má byť užitá ihneď ako sa na to spomenie, a môže sa užiť spolu s večernou dávkou. Vynechaná večerná dávka sa môže užiť len počas toho istého večera, pacient nesmie užiť dve dávky v nasledujúce ráno. V nasledujúci deň má pacient pokračovať v užívaní pravidelnej dávky dvakrát denne podľa odporúčania.

Zmena liečby

Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Eliquis (a naopak) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke (pozri časť 4.5). Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne.

Zmena liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Eliquis

Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Eliquis sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba Eliquisom sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný index (INR) < 2.

Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre pediatrických pacientov.

Pri zmene liečby z Eliquisu na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súbežného podávania Eliquisu s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Súbežné podávanie Eliquisu a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota INR ≥ 2.

Porucha funkcie obličiek

Dospelí pacienti

U dospelých pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú nasledujúce úpravy dávky:

- na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp), na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTet) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2);
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a u pacientov so sérovým kreatinínom $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l), čo súvisí s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg, je potrebné zníženie dávky (pre detaily, pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety). V neprítomnosti ostatných kritérií na zníženie dávky (vek, telesná hmotnosť) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Na dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) sa vzťahujú nasledujúce odporúčania (pozri časti 4.4 a 5.2):

- na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp), na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTet) sa má apixabán používať s opatrnosťou;
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF, majú pacienti dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne.

U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu, nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Na základe údajov od dospelých pacientov a obmedzených údajov od pediatrických pacientov (pozri časť 5.2), u pediatrických pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Apixabán sa neodporúča u pediatrických pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

Eliquis je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre A alebo B) sa má používať s opatrnosťou. U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov alanínaminotransferázy (ALT)/aspartátaminotransferázy (AST) $> 2 \times$ ULN (ULN – *upper limit of normal*, horná hranica referenčného rozptatia) alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5 \times$ ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má Eliquis u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby Eliquisom sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene.

Telesná hmotnosť

Podávanie apixabánu pediatrickým pacientom je založené na režime s fixnou dávkou podľa telesnej hmotnosti (pozri časti 4.2).

Pohlavie

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Eliquisu u pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov neboli stanovené pre iné indikácie ako liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE. K dispozícii nie sú žiadne údaje u novorodencov a pre iné indikácie (pozri aj časť 5.1). Preto sa neodporúča používať Eliquis u novorodencov a u pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov na iné indikácie ako je liečba VTE a prevencia rekurentného VTE.

Bezpečnosť a účinnosť Eliquisu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené pre indikáciu prevencie tromboembolizmu. V súčasnosti dostupné údaje o prevencii tromboembolizmu sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Každá kapsula na otváranie je len na jednorazové použitie.

Kapsula na otváranie sa NESMIE prehltnúť. Kapsula sa musí otvoriť a celý obsah sa musí vysypať do tekutiny a podať. Granulát lieku Eliquis sa majú zmiešať buď s vodou alebo s dojčenskou výživou, ako je opísané v návode na použitie. Tekutá zmes sa musí podať do 2 hodín od prípravy. Alternatívne, u pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním, sa tekutá zmes môže podávať prostredníctvom PEG sondy (perkutánnu endoskopickú gastrostómiu) a nazogastrickej hadičky.

Podrobné pokyny na použitie tohto lieku sú uvedené v „Návode na použitie“.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne klinicky významné krvácanie.
- Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 5.2).
- Lézia alebo ochorenie, ak sa považuje za významný rizikový faktor závažného krvácania. To môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávne intrakraniálne krvácanie, známe alebo suspektné pažerákové varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneuryzmy alebo významné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou napr. nefracionovaným heparínom (UFH), heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparín atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxabán, dabigatrán atď.), okrem špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2), keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie priechodného centrálného žilového alebo arteriálneho katétra, alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie pri fibrilácii predsiení (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko krvácania

Tak ako pri iných antikoagulanciách, aj pri podávaní apixabánu je potrebné pacientov pozorne sledovať kvôli prejavom krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania, sa odporúča opatrnosť. Ak sa objaví závažné krvácanie, podávanie apixabánu sa má prerušiť (pozri časti 4.8 a 4.9).

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodovaniu, napr. pri predávkovaní a urgentnom chirurgickom výkone (pozri časť 5.1).

Pre dospelých je k dispozícii špecifická látka na zvrátenie farmakodynamického účinku apixabánu (andexanet alfa). Avšak jej bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov neboli stanovené (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku andexanet alfa). Môže sa zvážiť transfúzia čerstvej zmrazenej plazmy, podanie koncentrátov protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrates*, PCC) alebo rekombinantného faktora VIIa. S používaním 4-faktorových PCC produktov na zvrátenie krvácania u pediatrických a dospelých pacientov, ktorí dostali apixabán, však nie sú žiadne klinické skúsenosti.

Interakcia s inými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Súbežné používanie apixabánu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je nutná, ak sú pacienti súbežne liečení selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) alebo inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), alebo nesteroidovými antiflogistikami (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), vrátane kyseliny acetylsalicylovej.

Po chirurgickom zákroku sa neodporúča použiť iné inhibítory agregácie krvných doštičiek súbežne s apixabánom (pozri časť 4.5).

U pacientov s fibriláciou predsiení a ochoreniami, ktoré si vyžadujú protidoštičkovú liečbu jedným alebo dvoma liečivami, sa majú starostlivo posúdiť potenciálne prínosy a potenciálne riziká pred kombinovaním tejto liečby s apixabánom.

V štúdií CV185325 sa nehlásili žiadne klinicky významné krvácavé udalosti u 12 pediatrických pacientov súbežne liečených apixabánom a ASA $\leq$ 165 mg denne.

Pacienti s protetickými srdcovými chlopňami

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s protetickými srdcovými chlopňami. Použitie apixabánu sa preto neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC), ako je apixabán, sa neodporúčajú pacientom s anamnézou trombózy, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojit pozitívni (lupus-antikoagulans, antikardiolipínové

protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I), môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Chirurgický zákrok a invazívne procedúry

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami so stredným alebo vysokým rizikom krvácania. To zahŕňa zákroky, pre ktoré nemožno vylúčiť pravdepodobnosť klinicky významného krvácania, alebo pre ktoré by bolo riziko krvácania neprípustné.

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 24 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami s nízkym rizikom krvácania. To zahŕňa zákroky, pri ktorých sa očakáva akékoľvek minimálne alebo ľahko zvládnuteľné krvácanie v nekritických miestach.

Ak chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry nie je možné odložiť, je potrebná primeraná opatrnosť s prihliadnutím na zvýšené riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má zvážiť oproti naliehavosti zákroku.

Apixabán sa môže začať znovu užívať čo najskôr po invazívnej procedúre alebo chirurgickom zákroku za podmienky, že to dovoľí klinický stav pacienta a ak je dosiahnutá primeraná hemostáza (informácie o kardioverzii pozri časť 4.2).

U pacientov podstupujúcich katetrizačnú abláciu z dôvodu fibrilácie predsiení sa nemusí prerušovať liečba apixabánom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

Dočasné prerušenie liečby

Prerušenie podávania antikoagulancií, vrátane apixabánu, pre aktívne krvácanie, elektívny chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry, vystavuje pacientov zvýšenému riziku trombózy. Prerušeniam liečby sa má zabrániť, a ak sa musí z akéhokoľvek dôvodu antikoagulácia apixabánom dočasne prerušiť, liečba sa má čo najskôr znovu začať.

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o načasovaní zavedenia alebo odstránenia neuraxiálneho katétra u pediatrických pacientov počas liečby apixabánom. V takých prípadoch prerušte liečbu apixabánom a zvážte krátkodobu pôsobiace parenterálne antikoagulancium.

Pri použití neuraxiálnej anestézie (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálnej/epidurálnej punkcie sú pacienti liečení antitrombotikami na prevenciu trombembolických komplikácií vystavení riziku epidurálneho alebo spinálneho hematómu, čo môže viesť k dlhodobej alebo permanentnej paralýze. Riziko vzniku týchto udalostí sa môže zvýšiť pri zavedení epidurálnych katétrov v pooperačnom období alebo pri súbežnom používaní liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Zavedené epidurálne alebo intratekálne katétre sa musia odstrániť minimálne 5 hodín pred prvou dávkou apixabánu. Riziko môže zvýšiť aj traumatizujúca alebo opakovaná epidurálna alebo spinálna punkcia. U pacientov je nutné často sledovať prejavy a príznaky neurologického poškodenia (napr. necitlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zaznamená neurologická porucha, je nevyhnutná urgentná diagnostika a liečba. Pred neuraxiálnou intervenciou má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorým sa má antikoagulačná liečba podať z dôvodu tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prínos oproti riziku.

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s používaním apixabánu spolu so zavedenými intratekálnymi alebo epidurálnymi katétami. V prípade takejto potreby a vychádzajúc zo všeobecných farmakokinetických údajov apixabánu musí uplynúť časový interval 20 - 30 hodín (t. j. 2 x biologický polčas) medzi poslednou dávkou apixabánu a odstránením katétra a minimálne jedna dávka sa má vynechať pred odstránením katétra. Nasledujúca dávka apixabánu sa môže podať minimálne 5 hodín po odstránení katétra. Tak ako u všetkých nových antikoagulancií sú skúsenosti s neuraxiálnou blokádou obmedzené, a preto sa odporúča veľká opatrnosť pri používaní apixabánu za prítomnosti neuraxiálnej blokády.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo pľúcna embolektómia

Apixabán sa neodporúča ako alternatíva k nefrakcionovanému heparínu u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože sa bezpečnosť a účinnosť apixabánu v týchto klinických situáciách nestanovili.

Pacienti s aktívnou formou onkologického ochorenia

Pacienti s aktívnou formou onkologického ochorenia môžu mať vyššie riziko venózných tromboembolických príhod a krvácaných príhod. Keď sa apixabán zvažuje na liečbu DVT alebo liečbu PE u pacientov s onkologickým ochorením, majú sa dôkladne zvážiť prínosy v porovnaní s rizikami (pozri aj časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pediatrickí pacienti

Pediatrickí pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neskúmali, a preto nemajú dostávať apixabán (pozri časti 4.2 a 5.2).

Dospelí pacienti

Obmedzené klinické údaje naznačujú, že plazmatické koncentrácie apixabánu sú zvýšené u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min), ktorá môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. Na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp) sa má na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) apixabán používať s opatrnosťou u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF majú pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) a pacienti so sérovou hladinou kreatinínu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) súvisiacou s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Telesná hmotnosť

U dospelých môže nízka telesná hmotnosť (< 60 kg) zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

Apixabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre A alebo B) sa má používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov ALT/AST > 2 x ULN alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5$ x ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má apixabán v tejto populácii používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby apixabánom sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene.

Interakcia s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a P-glykoproteínu (P-gp)

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov súbežne užívajúcich systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako sú azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir). Tieto liečivá môžu zvýšiť expozíciu apixabánu dvojnásobne (pozri časť 4.5), alebo významnejšie v prítomnosti ďalších faktorov, ktoré zvyšujú expozíciu apixabánu (napr. ťažká porucha funkcie obličiek).

Interakcia s induktormi CYP3A4 a P-gp

Súbežné použitie apixabánu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže viesť k ~50 % zníženiu expozície apixabánu. V klinickej štúdii u pacientov s fibriláciou predsiení sa pozorovala znížená účinnosť a vyššie riziko krvácania v porovnaní so samotným podaním apixabánu, ak sa apixabán podával spolu so silnými induktormi CYP3A4 a zároveň P-gp.

Na pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a aj P-gp sa vzťahujú nasledujúce odporúčania (pozri časť 4.5):

- apixabán sa nemá používať na liečbu VTE, pretože môže dôjsť k zníženiu účinnosti.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Chirurgický výkon pre fraktúru bedrového kĺbu

V klinických štúdiách na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti u pacientov, ktorí absolvujú chirurgický výkon pre fraktúru bedrového kĺbu, sa apixabán neskúmal. Preto sa u týchto pacientov neodporúča.

Laboratórne parametre

Testy zrážanlivosti [napr. protrombínový čas (*prothrombin time*, PT), INR a aktivovaný čiastočný tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT)] sú ovplyvnené tak, ako sa predpokladá podľa mechanizmu účinku apixabánu. Zmeny pozorované v týchto testoch zrážanlivosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú malé a podliehajú vysokému stupňu variability (pozri časť 5.1).

Informácie o pomocných látkach

Eliquis obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa u pediatrických pacientov neuskutočnili. Nižšie uvedené údaje o interakciách sa získali u dospelých a upozornenia uvedené v časti 4.4 sa majú brať do úvahy pre pediatrickú populáciu.

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie apixabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne), silným inhibítorom CYP3A4 a P-gp, viedlo ku 2-násobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu.

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súbežne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir) (pozri časť 4.4).

Predpokladá sa, že liečivá, ktoré sa nepovažujú za silné inhibítory CYP3A4 ani P-gp (napr. amiodarón, klaritromycín, diltiazem, flukonazol, naproxén, chinidín, verapamil), zvyšujú plazmatickú koncentráciu apixabánu v menšom rozsahu. Nevyžaduje sa úprava dávky apixabánu, keď sa podáva súbežne s látkami, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp. Napríklad diltiazem (360 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibítor CYP3A4 a slabý inhibítor P-gp, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu C_{max} . Naproxén (jednorazová dávka 500 mg), inhibítor P-gp, ale nie inhibítor CYP3A4, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu. Klaritromycín (500 mg dvakrát denne), inhibítor P-gp a silný inhibítor CYP3A4, viedol k 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu.

Induktory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie apixabánu s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4 a P-gp, viedlo k približne 54 % zníženiu priemernej AUC a 42 % zníženiu priemernej C_{max} apixabánu. Súbežné používanie apixabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže tiež viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabánu. Pri súbežnej liečbe takýmito liekmi sa nevyžaduje úprava dávky apixabánu, avšak u pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a P-gp sa má apixabán na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu, na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a na prevenciu rekurentnej DVT a PE používať s opatrnosťou.

Apixabán sa neodporúča na liečbu DVT a PE u pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a P-gp, pretože sa účinnosť môže oslabiť (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá, inhibítory agregácie trombocytov, SSRI/SNRI a NSAID

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná, s výnimkou špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby, keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na zachovanie otvoreného centrálného venózneho alebo arteriálneho katétra alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu fibrilácie predsiení (pozri časť 4.3).

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednotlivá dávka 40 mg) s apixabánom (jednotlivá dávka 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na anti-faktorovú Xa aktivitu.

Keď sa apixabán podal súbežne s 325 mg ASA jedenkrát denne, farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie neboli zjavné.

Súbežné podanie apixabánu s klopidoogrelom (75 mg jedenkrát denne) alebo s kombináciou 75 mg klopidoogrelu a 162 mg ASA jedenkrát denne alebo s prasugrelom (60 mg, po ktorých nasledovalo

10 mg jedenkrát denne) v štúdiách fázy I nevykazovalo významný vzostup v čase krvácania, ani ďalšiu inhibíciu agregácie trombocytov v porovnaní s podaním protidoštičkových látok bez apixabánu. Vzostupy testov zrážanlivosti (PT, INR a aPTT) sa zhodovali s účinkami samotného apixabánu.

Naproxén (500 mg), inhibítor P-gp, spôsobil 1,5-násobné zvýšenie priemernej AUC a 1,6-násobné zvýšenie C_{max} apixabánu. Korešpondujúce zvýšenia v testoch zrážanlivosti sa pozorovali pri apixabáne. Nepozorovali sa zmeny v účinku naproxénu na agregáciu trombocytov indukovanú kyselinou arachidónovou a po súbežnom podaní apixabánu s naproxénom sa nepozorovalo žiadne klinicky relevantné predĺženie času krvácania.

Napriek týmto zisteniam sa môžu vyskytnúť jedinci so silnejšou farmakodynamickou odpoveďou na súbežné podávanie protidoštičkových látok s apixabánom. Pri súbežnom podávaní apixabánu s SSRI/SNRI, NSAID, ASA a/alebo inhibítormi P2Y₁₂ je potrebná opatrnosť, pretože tieto lieky obvykle zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Skúsenosti so súbežným podávaním s inými inhibítormi agregácie trombocytov (ako sú antagonizmy receptora GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrán alebo sulfínyprazón) alebo trombolitikami sú obmedzené. Keďže takáto liečivá zvyšujú riziko krvácania, neodporúča sa súbežné podávanie týchto liekov s apixabánom (pozri časť 4.4).

V štúdií CV185325 sa nehlásili žiadne klinicky významné krvácavé udalosti u 12 pediatrických pacientov súbežne liečených apixabánom a ASA $\leq$ 165 mg denne.

Iné súbežné liečby

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie pri súbežnom podávaní apixabánu s atenololom alebo famotidínom. Súbežné podávanie 10 mg apixabánu so 100 mg atenololu nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku apixabánu. Po súbežnom podaní týchto dvoch liekov bola priemerná AUC apixabánu nižšia o 15 % a C_{max} nižšia 18 %, ako keď sa podali samostatne. Podanie 10 mg apixabánu so 40 mg famotidínu nemalo žiadny účinok na AUC alebo C_{max} apixabánu.

Účinok apixabánu na iné lieky

Štúdie *in vitro* preukázali, že apixabán nemá žiadny inhibičný účinok na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 alebo CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) a má slabý inhibičný účinok na aktivitu CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) pri koncentráciách, ktoré sú významne väčšie ako najvyššie plazmatické koncentrácie pozorované u pacientov. Apixabán neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentrácii do 20 μM . Preto sa neočakáva, že by apixabán ovplyvňoval metabolický klírens súbežne podaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami. Apixabán nie je významným inhibítorom P-gp.

V štúdiách so zdravými jedincami (pozri nižšie), apixabán významne nemenil farmakokinetiku digoxínu, naproxénu alebo atenololu.

Digoxín

Súbežné podanie apixabánu (20 mg jedenkrát denne) a digoxínu (0,25 mg jedenkrát denne), substrátu P-gp, neovplyvnilo AUC alebo C_{max} digoxínu. Preto apixabán neinhibuje transport substrátu sprostredkovaného P-gp.

Naproxén

Súbežné podanie jednotlivej dávky apixabánu (10 mg) a naproxénu (500 mg), bežne používaného NSAID, nemalo žiadny účinok na AUC alebo C_{max} naproxénu.

Atenolol

Súbežné podanie jednotlivej dávky apixabánu (10 mg) a atenololu (100 mg), bežného betablokátora, nezmenilo farmakokinetiku atenololu.

Aktívne uhlie

Podanie aktívneho uhlia znižuje expozíciu apixabánu (pozri časť 4.9).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa u pediatrických pacientov neuskutočňovali.

Nižšie uvedené údaje o interakciách sa získali u dospelých a upozornenia uvedené v časti 4.4 sa majú brať do úvahy pre pediatrickú populáciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití apixabánu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu apixabánu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa apixabán alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie apixabánu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu apixabánom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách, ktorým sa podával apixabán, nepreukázali žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eliquis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dospelá populácia

U dospelých sa bezpečnosť apixabánu skúmala v 7 klinických štúdiách fázy III zahŕňajúcich viac ako 21 000 pacientov: viac ako 5 000 pacientov v štúdiách VTEp počas priemernej celkovej expozície 20 dní, viac ako 11 000 pacientov v štúdiách NVAf počas priemernej celkovej expozície 1,7 roka a viac ako 4 000 pacientov v štúdiách liečby VTE (VTEt) počas priemernej celkovej expozície 221 dní (pozri časť 5.1).

Častými nežiaducimi reakciami boli krvácanie, kontúzia, epistaxa a hematóm (profil nežiaducich reakcií a frekvencie podľa indikácie, pozri v tabuľke 2).

V štúdiách VTEp sa celkovo u 11 % z pacientov liečených 2,5 mg apixabánu dvakrát denne objavili nežiaduce reakcie. V štúdiách apixabánu oproti enoxaparínu bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 10 %.

V štúdiách NVAF bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 24,3 % v štúdií apixabánu oproti warfarínu a 9,6 % v štúdií s apixabánom oproti kyseline acetylsalicylovej. V štúdií apixabánu oproti warfarínu bol výskyt závažných ISTH krvácaní gastrointestinálneho traktu (zahŕňajúcich hornú časť GI, dolnú časť GI a rektálne krvácanie) pri apixabáne 0,76 %/rok. Výskyt závažného intraokulárneho ISTH krvácania bol pri apixabáne 0,18 %/rok.

V štúdiách VTET bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 15,6 % v štúdií apixabánu oproti enoxaparínu/warfarínu a 13,3 % v štúdií apixabánu oproti placebo (pozri časť 5.1).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie zoradené do skupín podľa orgánových systémov a podľa frekvencie vyjadrenej nasledujúcimi kategóriami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov) u dospelých pre VTET, NVAF a VTET a u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov pre VTET a prevenciu rekurentného VTE.

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 2 pre pediatrických pacientov sú odvodené zo štúdie CV185325, v ktorej dostávali apixabán na liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE.

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Trieda orgánových systémov	Prevencia VTE u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTET)	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTET) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>				
Anémia	Časté	Časté	Časté	Časté
Trombocytopénia	Menej časté	Menej časté	Časté	Časté
<i>Poruchy imunitného systému</i>				
Precitlivosť, alergický edém a anafylaxia	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	Časté [‡]
Pruritus	Menej časté	Menej časté	Menej časté*	Časté
Angioedém	Neznáme	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Krvácanie do mozgu [†]	Neznáme	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy oka</i>				
Krvácanie do oka (vrátane spojovkového krvácania)	Zriedkavé	Časté	Menej časté	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Prevenčia VTE u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp)	Prevenčia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Poruchy ciev</i>				
Krvácanie, hematómy	Časté	Časté	Časté	Časté
Hypotenzia (vrátane procedurálnej hypotenzie)	Menej časté	Časté	Menej časté	Časté
Intraabdominálne krvácanie	Neznáme	Menej časté	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
Epistaxa	Menej časté	Časté	Časté	Veľmi časté
Hemoptýza	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Krvácanie do respiračného traktu	Neznáme	Zriedkavé	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
Nauzea	Časté	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Menej časté	Časté	Časté	Neznáme
Hemoroidálne krvácanie	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Krvácanie z úst	Neznáme	Menej časté	Časté	Neznáme
Hematochézia	Menej časté	Menej časté	Menej časté	Časté
Rektálne krvácanie, gingiválne krvácanie	Zriedkavé	Časté	Časté	Časté
Retroperitoneálne krvácanie	Neznáme	Zriedkavé	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>				
Abnormálny test funkcií pečene, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bilirubín v krvi	Menej časté	Menej časté	Menej časté	Časté
Zvýšená gamma-glutamyltransferáza	Menej časté	Časté	Časté	Neznáme
Zvýšená alanínaminotransferáza	Menej časté	Menej časté	Časté	Časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
Kožná vyrážka	Neznáme	Menej časté	Časté	Časté
Alopécia	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	Časté
Multiformný erytém	Neznáme	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Neznáme
Kožná vaskulitída	Neznáme	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
Krvácanie do svalov	Zriedkavé	Zriedkavé	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
Hematúria	Menej časté	Časté	Časté	Časté
Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami	Neznáme	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				
Abnormálne vaginálne krvácanie, urogenitálne krvácanie	Menej časté	Menej časté	Časté	Veľmi časté ^s

Trieda orgánových systémov	Prevencia VTE u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp)	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
Krvácanie v mieste aplikácie	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				
Pozitívny test na okultné krvácanie	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>				
Kontúzia	Časté	Časté	Časté	Časté
Hemorágia po zákroku (vrátane postprocedurálneho hematómu, krvácania z rán, hematómu v mieste prepichnutia cievy a krvácanie v mieste zavedenia katétra), sekrécia z rany, krvácanie v mieste incízie (vrátane hematómu v mieste incízie), operačná hemorágia	Menej časté	Menej časté	Menej časté	Časté
Traumatická hemorágia	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme

* V štúdií CV185057 (dlhodobá prevencia VTE) sa nevyskytol generalizovaný pruritus.

† Termín „krvácanie do mozgu“ zahŕňa všetky intrakraniálne alebo intraspínálne krvácania (napr. hemoragickú mozgovú prírodu alebo krvácanie do oblasti putamenu či mozočku, vnútrokomorové alebo subdurálne krvácania).

‡ Zahŕňa anafylaktickú reakciu, precitlivosť na liek a precitlivosť.

§ Zahŕňa silné menštruačné krvácanie, krvácanie medzi menštruáciami a vaginálne krvácanie.

Použitie apixabánu sa môže spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, ktoré môže vyústiť do posthemoragickej anémie. Prejav, príznaky a závažnosť sa budú líšiť podľa lokality a stupňa alebo rozsahu krvácania (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť apixabánu sa skúmala v 1 klinickej štúdií fázy I a 3 klinických štúdiách fázy II/III zahŕňajúcich 970 pacientov. Z týchto pacientov 568 dostalo jednu alebo viacero dávok apixabánu pri priemernej celkovej expozícii 1, 24, 331 a 80 dní v uvedenom poradí (pozri časť 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabánu zodpovedajúce telesnej hmotnosti a liekovú formu zodpovedajúcu ich veku.

Celkovo bol bezpečnostný profil apixabánu u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do <18 rokov podobný bezpečnostnému profilu u dospelých a vo všeobecnosti bol konzistentný v rámci rôznych pediatrických vekových skupín.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pediatrických pacientov boli epistaxa a abnormálne vaginálne krvácanie (pozri tabuľku 2, profil nežiaducich reakcií a ich frekvencie podľa indikácie).

U pediatrických pacientov boli epistaxa (veľmi časté), abnormálne vaginálne krvácanie (veľmi časté), precitlivosť a anafylaxia (časté), pruritus (časté), hypotenzia (časté), hematochézia (časté), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (časté), alopecia (časté) a hemorágia po zákroku (časté) hlásené

častejšie ako u dospelých liečených apixabánom, ale spadali do rovnakej kategórie podľa frekvencie ako u pediatrických pacientov v ramene so štandardnou liečbou. Jedinou výnimkou bolo abnormálne vaginálne krvácanie, ktoré sa v ramene so štandardnou liečbou hlásilo ako časté. Vo všetkých prípadoch okrem jedného boli hlásené zvýšenia hladín pečeňových transamináz u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú chemoterapiu na základnú malignitu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie apixabánom môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. V prípade komplikácií spôsobených krvácaním sa musí liečba ukončiť a vyšetriť zdroj krvácania. Je potrebné zvážiť začatie vhodnej liečby, napr. chirurgickej hemostázy, transfúzie čerstvej zmrazenej plazmy alebo podávania látky na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných klinických štúdiách sa u zdravých dospelých jedincov, ktorým sa podával apixabán perorálne v dávkach do 50 mg denne počas 3 – 7 dní (25 mg dvakrát denne (BID) počas 7 dní alebo 50 mg jedenkrát denne (QD) počas 3 dní), neprejavili žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie.

U zdravých dospelých osôb znížilo podanie aktívneho uhlia 2 a 6 hodín po požití 20 mg dávky apixabánu priemernú AUC apixabánu o 50 % a 27 %, v uvedenom poradí, a nemalo žiadny vplyv na C_{max} . Keď bolo aktívne uhlie podané 2 a 6 hodín po apixabáne, priemerný polčas apixabánu klesol z 13,4 hodiny, kedy sa apixabán podal samostatne, na 5,3 hodiny a 4,9 hodiny v uvedenom poradí. Podávanie aktívneho uhlia môže byť teda užitočné pri zvládaní predávkovania alebo náhodného požitia apixabánu.

Hemodialýza znížila AUC apixabánu o 14 % u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD), keď sa podávala jednorazová dávka apixabánu 5 mg perorálne. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania apixabánom.

V situáciách, v ktorých je kvôli život ohrozujúcemu alebo nekontrolovanému krvácaniu potrebné zvrátenie antikoagulácie, je pre dospelých k dispozícii antidotum na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (andexanet alfa) (pozri časť 4.4). Možno zvážiť aj podanie koncentrátov protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrates*, PCC) alebo rekombinantného faktora VIIa. Zrušenie farmakodynamických účinkov apixabánu preukázané zmenami v teste na tvorbu trombínu bolo zrejme na konci infúzie a začiatkové hodnoty boli dosiahnuté v priebehu 4 hodín po začatí 30-minútovej infúzie 4-faktorového PCC u zdravých jedincov. Nie sú však žiadne klinické skúsenosti s použitím 4-faktorových PCC na zastavenie krvácania u jednotlivcov, ktorí dostali apixabán. V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s použitím rekombinantného faktora VIIa u jedincov užívajúcich apixabán. Môže sa zvážiť opätovné dávkovanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšenia krvácania.

Špecifické antidotum na zvrátenie farmakodynamického účinku apixabánu prostredníctvom jeho antagonizovania (andexanet alfa) nie je zavedené v pediatrickej populácii (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre andexanet alfa). Môže sa zvážiť aj transfúzia čerstvej zmrazenej plazmy alebo podanie PCC alebo rekombinantného faktora VIIa.

V závislosti od lokálnej dostupnosti sa v prípade rozsiahleho krvácania môže zvážiť konzultácia experta na koaguláciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa, ATC kód: B01AF02

Mechanizmus účinku

Apixabán je silný perorálny reverzibilný priamy a vysoko selektívny inhibítor aktívneho miesta faktora Xa. Pre svoju antitrombotickú aktivitu si nevyžaduje antitrombín III. Apixabán inhibuje voľný a na krvnú zrazeninu viazaný faktor Xa a aktivitu protrombinázy. Apixabán nemá žiadne priame účinky na agregáciu trombocytov, ale nepriamo inhibuje agregáciu trombocytov vyvolanú trombínom. Inhibíciou faktora Xa apixabán zabraňuje tvorbe trombínu a vzniku trombu. Predklinické štúdie s apixabánom na zvieratách preukázali antitrombotický účinok v prevencii arteriálnej a venóznej trombózy v dávkach, ktoré zachovávajú hemostázu.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabánu reflektujú mechanizmus účinku (inhibícia FXa). V dôsledku inhibície FXa apixabán predlžuje testy zrážanlivosti, ako protrombínový čas (PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). U dospelých sú zmeny pozorované v týchto testoch zrážanlivosti v očakávaných terapeutických dávkach malé a podliehajú vysokému stupňu variability. Neodporúčajú sa na hodnotenie farmakodynamických účinkov apixabánu. V teste na tvorbu trombínu znížil apixabán potenciál endogénneho trombínu, mieru tvorby trombínu v ľudskej plazme.

Apixabán vykazuje aj anti-faktorovú Xa aktivitu (AXA), čo je zrejmé zo zníženia enzýmovej aktivity faktora Xa v mnohých komerčných súpravách AXA, avšak výsledky sa medzi jednotlivými súpravami líšia. Výsledky z pediatrických štúdií s apixabánom indikujú, že lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a AXA je konzistentný s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých. To podporuje dokumentovaný mechanizmus účinku apixabánu ako selektívneho inhibítora FXa. Nižšie prezentované výsledky AXA sa získali použitím kvapalného anti-Xa apixabánového testu STA®.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 9 až ≥ 35 kg v štúdiu CV185155 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 30,3 (22) ng/ml a C_{maxss} 80,8 (16,8) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA pri pediatrickom dávkovacom režime boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 6 až ≥ 35 kg v štúdiu CV185362 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 67,1 (30,2) ng/ml do 213 (41,7) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 71,3 (61,3) ng/ml a C_{maxss} 230 (39,5) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA pri pediatrickom dávkovacom režime boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 6 až ≥ 35 kg v štúdiu CV185325 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 47,1 (57,2) ng/ml do 146 (40,2) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 50 (54,5) ng/ml a C_{maxss} 144 (36,9) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA pri pediatrickom dávkovacom režime boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

Predpokladaná expozícia v ustálenom stave a anti-faktorová Xa aktivita pre pediatrické štúdie naznačujú, že fluktuácia koncentrácií apixabánu od maximálnych po minimálne v ustálenom stave a úrovne AXA boli približne 3-násobné (min., max.: 2,65 – 3,22) v celkovej populácii.

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície

apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu, napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov

Štúdia CV185325 bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná, nezaslepená, multicentrická štúdia apixabánu na liečbu VTE u pediatrických pacientov. Táto deskriptívna štúdia účinnosti a bezpečnosti zahŕňala 217 pediatrických pacientov, ktorí vyžadovali antikoagulačnú liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE; 137 pacientov v 1. vekovej skupine (12 až < 18 rokov), 44 pacientov v 2. vekovej skupine (2 až < 12 rokov), 32 pacientov v 3. vekovej skupine (28 dní až < 2 roky) a 4 pacientov v 4. vekovej skupine (od narodenia do < 28 dní). Index VTE sa potvrdil zobrazovaním a posudzoval sa nezávisle. Pred randomizáciou sa pacienti liečili štandardnou antikoagulačnou liečbou až 14 dní (priemerné (SD) trvanie štandardnej antikoagulačnej liečby pred začiatkom skúšanej liečby bolo 4,8 (2,5) dní a 92,3 % pacientov začalo pred ≤ 7 dňami). Pacienti sa randomizovali v pomere 2 : 1 na užívanie liekovej formy apixabánu zodpovedajúcej ich veku (dávky upravené podľa telesnej hmotnosti zodpovedajúce úvodnej dávke 10 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 5 mg dvakrát denne u dospelých) alebo na štandardnú liečbu. Pre pacientov vo veku 2 až < 18 rokov, štandardná liečba pozostávala z liečby heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), nefrakcionovanými heparínmi (UFH) alebo antagonistami vitamínu K (VKA). Pre pacientov vo veku 28 dní až < 2 roky bola štandardná liečba obmedzená na liečbu heparínmi (UFH alebo LMWH). Hlavná liečebná fáza trvala 42 až 84 dní pre pacientov vo veku < 2 roky a 84 dní u pacientov vo veku > 2 roky. Pacienti vo veku 28 dní až < 18 rokov, ktorí boli randomizovaní na užívanie apixabánu, mali možnosť pokračovať v liečbe apixabánom ďalších 6 až 12 týždňov v predĺženej fáze.

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol zložený zo všetkých, snímku potvrdených a posudzovaných, symptomatických a asymptomatických rekurentných VTE a úmrtia súvisiaceho s VTE. U žiadneho pacienta v žiadnej liečebnej skupine nedošlo k úmrtiu súvisiacemu s VTE. Celkovo u 4 (2,8 %) pacientov v apixabánovej skupine a 2 (2,8 %) pacientov v skupine so štandardnou liečbou došlo k najmenej 1 posudzovanej symptomatickej alebo asymptomatickej rekurentnej VTE udalosti.

Medián predĺženej expozície u 143 liečených pacientov v apixabánovom ramene bol 84,0 dní. Expozícia prekročila 84 dní u 67 (46,9 %) pacientov. Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, kombinované závažné krvácanie a CRNM krvácanie, sa pozoroval u 2 (1,4 %) pacientov na apixabáne vs. 1 (1,4 %) pacient na štandardnej liečbe s RR 0,99 (95 % IS 0,1;10,8). Vo všetkých prípadoch sa to týkalo CRNM krvácania. Mierne krvácanie sa hlásilo u 51 (35,7 %) pacientov v apixabánovej skupine a 21 (29,6 %) pacientov v skupine so štandardnou liečbou, s RR 1,19 (95 % IS 0,8; 1,8).

Závažné krvácanie sa definovalo ako krvácanie, ktoré spĺňa jedno alebo viacero nasledovných kritérií: (i) fatálne krvácanie; (ii) klinicky zjavné krvácanie s poklesom Hgb o minimálne 20 g/l (2 g/dl) počas 24 hodín; (iii) krvácanie, ktoré je retroperitoneálne, pľúcne, intrakraniálne alebo inak ovplyvňujúce centrálny nervový systém; a (iv) krvácanie, ktoré vyžaduje chirurgickú intervenciu na operačnej sále (vrátane intervenčnej rádiológie).

CRNM krvácanie sa definovalo ako krvácanie, ktoré spĺňa jedno alebo viacero nasledovných kritérií: (i) zjavné krvácanie, na ktoré je potrebné podanie krvného produktu, a ktoré nemožno priamo prisúdiť základnému ochoreniu pacienta; (ii) krvácanie, ktoré na obnovenie hemostázy vyžaduje lekársku alebo chirurgickú intervenciu inú, ako na operačnej sále.

Nezávažné krvácanie sa definovalo ako iný zjavný alebo voľným okom viditeľný dôkaz krvácania, ktorý nespĺňa vyššie uvedené kritériá závažného alebo klinicky relevantného nezávažného krvácania.

Menštruačné krvácanie sa klasifikovalo skôr ako nezávažné krvácanie, než ako klinicky relevantné nezávažné krvácanie.

U 53 pacientov, ktorí vstúpili do predĺženej fázy a liečili sa apixabánom, sa nehlásila žiadna udalosť symptomatického a ani asymptomatického rekurentného VTE, ani mortalita súvisiaca s VTE. U žiadneho pacienta v predĺženej fáze nedošlo k udalosti posúdenej ako závažné alebo CRNM krvácanie. U ôsmich (8/53; 15,1 %) pacientov v predĺženej fáze došlo k slabému krvácaniu.

Došlo k 3 úmrtiam v apixabánovej skupine a 1 úmrtiu v skupine so štandardnou liečbou, pričom všetky boli skúšajúcim vyhodnotené ako nesúvisiace s liečbou. Žiadne z týchto úmrtí nebolo spôsobené VTE ani krvácanou udalosťou podľa posúdenia vykonávaného nezávislou komisiou na posudzovanie udalostí.

Bezpečnostná databáza apixabánu u pediatrických pacientov je založená na štúdií CV185325 pre liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE, doplnenej štúdiou PREVAPIX-ALL a štúdiou SAXOPHONE v primárnej profylaxii VTE a jednodávkovej štúdií CV185118. Zahŕňa 970 pediatrických pacientov, z ktorých 568 dostávalo apixabán.

Pediatrická indikácia na primárnu profylaxiu VTE nie je schválená.

Prevencia VTE u pediatrických pacientov s akútnou lymfoblastómovou leukémiou alebo lymfoblastómovým lymfómom (ALL, LL)

V štúdií PREVAPIX-ALL sa celkovo 512 pacientov vo veku od ≥ 1 roku do < 18 rokov s novo diagnostikovanou ALL alebo LL na indukčnej chemoterapii zahŕňajúcej asparaginázu podávanú cez zavedený centrálny venózný prístup náhodne zaradilo v pomere 1 : 1 do skupiny s nezaslepenou tromboprofylaxiou s apixabánom alebo do skupiny so štandardnou liečbou (bez systémovej antikoagulácie). Apixabán sa podával v režime s fixnými dávkami odstupňovanými podľa telesnej hmotnosti navrhnutom na generovanie expozícií porovnateľných s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávajú 2,5 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 3). Apixabán sa podával vo forme 2,5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Medián trvania expozície v apixabánovom ramene bol 25 dní.

Tabuľka 3: Dávkovanie apixabánu v štúdií PREVAPIX-ALL

Hmotnostný rozsah	Režim dávkovania
6 až < 10,5 kg	0,5 mg dvakrát denne
10,5 až < 18 kg	1 mg dvakrát denne
18 až < 25 kg	1,5 mg dvakrát denne
25 až < 35 kg	2 mg dvakrát denne
≥ 35 kg	2,5 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol zložený z posudzovanej symptomatickej a asymptomatickej nefatálnej hlbkej venózne trombózy, pľúcnej embólie, cerebrálnej venózne sínusovej trombózy a úmrtia súvisiaceho s venóznou tromboembóliou. Incidencia primárneho koncového ukazovateľa účinnosti bola 31 (12,1 %) v apixabánovom ramene oproti 45 (17,6 %) v ramene so štandardnou liečbou. Relatívna redukcia rizika nedosiahla významnosť.

Koncové ukazovatele bezpečnosti sa posudzovali podľa kritérií ISTH. K primárnemu koncovému ukazovateľu bezpečnosti, závažnému krvácaniu, došlo u 0,8 % pacientov v každom liečebnom ramene. K výskytu CRNM krvácaniu došlo u 11 pacientov (4,3 %) v ramene s apixabánom a u 3 pacientov (1,2 %) v ramene so štandardnou liečbou. Najčastejšou udalosťou CRNM krvácania, ktorá sa podieľala na rozdieli v liečbe, bola epistaxa s miernou až strednou intenzitou. K výskytu

mierného krvácania došlo u 37 pacientov v ramene s apixabánom (14,5 %) a u 20 pacientov (7,8 %) v ramene so štandardnou liečbou.

Prevenia tromboembólie (TE) u pediatrických pacientov s vrodeným alebo získaným srdcovým ochorením

SAXOPHONE bola otvorená, multicentrická komparatívna štúdia s randomizáciou v pomere 2 : 1 pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov s vrodeným alebo získaným srdcovým ochorením, ktorí vyžadovali antikoaguláciu. Pacienti dostávali buď apixabán, alebo štandardnú tromboprofylaktickú liečbu s antagonistom vitamínu K alebo nízkomolekulárnym heparínom. Apixabán sa podával v režime s fixnými dávkami odstupňovanými podľa telesnej hmotnosti navrhnutom na generovanie expozícií porovnateľných s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávajú dávku 5 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 4). Apixabán sa podával vo forme 5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Priemerné trvanie expozície v ramene s apixabánom bolo 331 dní.

Tabuľka 4: Dávkovanie apixabánu v štúdii SAXOPHONE

Hmotnostný rozsah	Režim dávkovania
6 až < 9 kg	1 mg dvakrát denne
9 až < 12 kg	1,5 mg dvakrát denne
12 až < 18 kg	2 mg dvakrát denne
18 až < 25 kg	3 mg dvakrát denne
25 až < 35 kg	4 mg dvakrát denne
≥ 35 kg	5 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, ktorý sa skladal z posudzovaného závažného krvácania a CRNM krvácania, definovaných podľa ISTH, sa vyskytol u 1 (0,8 %) zo 126 pacientov v ramene s apixabánom a u 3 (4,8 %) zo 62 pacientov v ramene so štandardnou liečbou. Sekundárne koncové ukazovatele bezpečnosti, ktorými boli posudzované príhody závažného krvácania, CRNM krvácania a všetkých typov krvácania, mali podobnú incidenciu v oboch liečebných ramenách. Sekundárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, ktorým bolo prerušenie užívania lieku v dôsledku nežiaducej udalosti, netolerovania lieku alebo krvácania, bol hlásený u 7 (5,6 %) účastníkov v ramene s apixabánom a u 1 (1,6 %) účastníka v ramene so štandardnou liečbou. Ani v jednom liečebnom ramene nedošlo u žiadneho pacienta k tromboembolickej udalosti. Ani v jednom liečebnom ramene nedošlo k žiadnemu úmrtiu.

Táto štúdia bola prospektívne navrhnutá pre popis účinnosti a bezpečnosti, z dôvodu očakávanej nízkej incidencie TE a krvácajúcich udalostí v tejto populácii. Keďže sa v tejto štúdii pozorovala nízka incidencia TE, nedalo sa stanoviť definitívne posúdenie rizika a prínosu.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Eliquisom na liečbu venózneho tromboembolizmu v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnou koncentráciou (C_{max}) objavujúcou sa u pediatrických pacientov približne 2 hodiny po podaní jednorazovej dávky.

U dospelých je absolútna biologická dostupnosť apixabánu približne 50 % pri dávkach do 10 mg. Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnymi koncentraciami (C_{max}) objavujúcimi sa 3 až 4 hodiny po

užití tablety. Pri dávke 10 mg užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo C_{max} . Apixabán sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Apixabán vykazuje lineárnu farmakokinetiku so zvyšovaním expozície priamo úmerne k dávke pri perorálnych dávkach do 10 mg. Pri dávkach ≥ 25 mg apixabán vykazuje disolučne limitovanú absorpciu so zníženou biologickou dostupnosťou. Parametre expozície apixabánu vykazujú nízku až strednú variabilitu, čo sa odráža v intraindividuálnej variabilite (~ 20 % CV) a interindividuálnej variabilite (~ 30 % CV), v uvedenom poradí.

Po podaní 10 mg apixabánu perorálne vo forme 2 rozdrvených 5 mg tabliet rozpustených v 30 ml vody bola expozícia porovnateľná s expozíciou po perorálnom podaní 2 celých 5 mg tabliet. Po podaní 10 mg apixabánu perorálne vo forme 2 rozdrvených 5 mg tabliet rozmiešaných v 30 g jablkového pyré bola C_{max} o 21 % nižšia a AUC o 16 % nižšia v porovnaní s podaním 2 celých 5 mg tabliet. Zníženie expozície sa nepovažuje za klinicky relevantné.

Po podaní rozdrvenej 5 mg tablety apixabánu rozpustenej v 60 ml G5W a podanej cez nazogastrickú hadičku bola expozícia podobná ako expozícia pozorovaná v iných klinických štúdiách zahŕňajúcich zdravých jedincov dostávajúcich jednorazovú dávku apixabánu 5 mg perorálne.

Na základe predpokladaného farmakokinetického profilu apixabánu v závislosti od dávky sú výsledky biologickej dostupnosti z vykonaných štúdií použiteľné pri nižších dávkach apixabánu.

Distribúcia

U dospelých je väzba na plazmatické proteíny približne 87 %. Distribučný objem (V_{ss}) je približne 21 litrov.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje špecifické pre pediatrickú populáciu o viazaní apixabánu na plazmatické proteíny.

Biotransformácia a eliminácia

Apixabán má viacero spôsobov eliminácie. Z podanej dávky apixabánu u dospelých sa približne 25 % mení na metabolity, väčšina metabolitov sa vylučuje stolicou. U dospelých predstavovala renálna exkrécia apixabánu približne 27 % celkového klírensu. V klinických a predklinických štúdiách sa pozorovali ďalšie spôsoby exkrécie – biliárna a priama intestinálna.

U dospelých má apixabán celkový klírens okolo 3,3 l/h a eliminačný polčas približne 12 hodín. U pediatrických pacientov má apixabán celkový zdanlivý klírens okolo 3,0 l/h.

O-demetylácia a hydroxylácia na mieste 3-oxopiperidinyly sú hlavnými miestami biotransformácie. Apixabán sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4/5, s miernym prispením CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. V ľudskej plazme je hlavným liečivom nezmenený apixabán bez prítomnosti aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Apixabán je substrátom transportných proteínov, P-gp a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

Porucha funkcie obličiek

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 roky bola ťažká porucha funkcie obličiek definovaná ako odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) nižšia ako 30 ml/min/1,73 m² plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA). V štúdií CV185325 sú pre pacientov vo veku menej ako 2 roky v tabuľke 17, nižšie, sumarizované prahové hodnoty definujúce ťažkú poruchu funkcie obličiek podľa pohlavia a postnatálneho veku. Každá hodnota zodpovedá eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA pre pacientov vo veku ≥ 2 roky.

Tabuľka 5: prahové hodnoty eGFR na zaradenie do štúdie CV185325

Postnatálny vek (pohlavie)	Referenčný rozsah GFR (ml/min/1,73 m ²)	Prahová hodnota eGFR na zaradenie do štúdie*
1 týždeň (chlapci a dievčatá)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 týždňov (chlapci a dievčatá)	66 ± 25	≥ 12
> 8 týždňov až < 2 roky (chlapci a dievčatá)	96 ± 22	≥ 22
2 roky – 12 rokov (chlapci a dievčatá)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 rokov (chlapci)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 rokov (dievčatá)	126 ± 22	≥ 30

*Prahová hodnota na zaradenie do štúdie CV185325 pokiaľ ide o odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR), sa vypočítala podľa aktualizovanej Schwartzovej rovnice (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Táto prahová hodnota podľa protokolu zodpovedala takej eGFR, pod úrovňou ktorej sa prospektívny pacient považoval za majúceho „neadekvátnu funkciu obličiek“, ktorá bráni účasti v štúdiu CV185325. Každá prahová hodnota bola definovaná ako eGFR < 30 % 1 štandardnej odchýlky (SD) pod GFR referenčným rozsahom pre daný vek a pohlavie. Prahové hodnoty pre pacientov vo veku < 2 roky zodpovedajú eGFR < 30 ml/min/1,73 m², čo je hodnota bežnej definície ťažkej poruchy funkcie obličiek u pacientov vo veku > 2 roky.

Pediatrickí pacienti s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie ≤ 55 ml/min/1,73 m² neboli účastníkmi štúdie CV185325, avšak pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m² BSA), boli vhodní na zaradenie. Na základe údajov od dospelých pacientov a obmedzených údajov od všetkých pediatrických pacientov liečených apixabánom, u pediatrických pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Apixabán sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

U dospelých osôb sa nepozoroval žiadny vplyv porušenej funkcie obličiek na maximálnu plazmatickú koncentráciu apixabánu. Stanovením klírensu kreatinínu sa zistilo, že zvýšenie expozície apixabánu korelovalo so znížením funkcie obličiek. U jedincov s ľahkou (klírens kreatinínu 51 – 80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa plazmatické koncentrácie (AUC) apixabánu, v porovnaní s jedincami s normálnym klírensom kreatinínu, zvýšili o 16, 29 a 44 % v uvedenom poradí. Porucha funkcie obličiek nemala žiadny evidentný vplyv na vzťah medzi plazmatickou koncentráciou apixabánu a anti-faktorovou Xa aktivitou.

U dospelých účastníkov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (*end-stage renal disease* - ESRD) sa AUC apixabánu zvýšila o 36 %, keď sa podávala jednorazová dávka apixabánu 5 mg bezprostredne po hemodialýze v porovnaní s AUC pozorovanou u osôb s normálnou funkciou obličiek. Hemodialýza, ktorá začala dve hodiny po podaní jednorazovej dávky 5 mg apixabánu, znížila AUC apixabánu o 14 % u týchto pacientov s ESRD, čo zodpovedá klírensu apixabánu dialýzou 18 ml/min. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania apixabánu.

Porucha funkcie pečene

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

V štúdiu u dospelých, ktorá porovnávala 8 jedincov s ľahkou poruchou funkcie pečene, Child-Pugh skóre A 5 (n = 6) a 6 (n = 2), a 8 jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, Child-Pugh skóre B 7 (n = 6) a 8 (n = 2), so 16 zdravými jedincami kontrolnej skupiny sa farmakokinetika a farmakodynamika jednej dávky 5 mg apixabánu u jedincov s poruchou funkcie pečene nezmenila. Zmeny v anti-faktorovej Xa aktivite a INR boli medzi jedincami s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými jedincami porovnateľné.

Pohlavie

U pediatrických pacientov neboli skúmané rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach medzi pohlaviami.

U dospelých bola expozícia apixabánu približne o 18 % vyššia u žien ako u mužov.

Etnický pôvod a rasa

U pediatrických pacientov neboli skúmané rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach súvisiacich s etnickým pôvodom a rasou.

Telesná hmotnosť

Podávanie apixabánu pediatrickým pacientom je založené na fixnom režime dávkovania podľa telesnej hmotnosti.

U dospelých, v porovnaní s expozíciou apixabánu u jedincov s telesnou hmotnosťou 65 až 85 kg, u jedincov s telesnou hmotnosťou > 120 kg bola expozícia apixabánu približne o 30 % nižšia a u jedincov s hmotnosťou < 50 kg bola expozícia približne o 30 % vyššia.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

U dospelých sa vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky (FK/FD) medzi koncentráciou apixabánu v plazme a niekoľkými farmakodynamickými koncovými ukazovateľmi (anti-faktorová Xa aktivita [AXA], INR, PT, aPTT) hodnotil po podaní širokého rozpätia dávok (0,5 – 50 mg). Podobne, výsledky vyhodnocovania pediatickej FK/FD apixabánu indikujú lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a AXA. To je konzistentné s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, fertility a embryo-fetálneho vývoja a juvenilnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Najvýznamnejšie pozorované účinky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli také, ktoré súviseli s farmakodynamickým pôsobením apixabánu na koagulačné parametre krvi. V štúdiách toxicity sa zistilo malé až žiadne zvýšenie tendencie ku krvácanosti. Keďže to môže byť spôsobené nižšou citlivosťou druhov použitých v predklinických štúdiách v porovnaní s ľuďmi, pri extrapolácii na ľudí sa má tento výsledok interpretovať s opatrnosťou.

V mlieku potkanov sa zistil vysoký pomer hladiny apixabánu v mlieku oproti plazme matky ($C_{\max}$ okolo 8, AUC okolo 30), pravdepodobne z dôvodu aktívneho transportu do mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah granúl

hypromelóza (E464)

cukrové guľôčky (zložené z cukrového sirupu, kukuričného škrobu (E1450) a sacharózy)

Obal kapsuly

želatína (E441)

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

Čierny potlačový atrament

šlak (E904)

propylénglykol (E1520)

čierny oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po zmiešaní s vodou alebo dojčenskou výživou sa tekutá zmes musí použiť do 2 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z vysokohustotného polyetylénu (HDPE) s fóliovým indukčným tesnením a polypropylénovým vrchnákom s detskou poistkou zabalené v škatuli.

Každá fľaša obsahuje 28 kapsúl na otváranie.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie dávky sú uvedené v návode na použitie na konci písomnej informácie pre používateľa.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/691/016

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. mája 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Eliquis 0,5 mg obalený granulát vo vrecku
Eliquis 1,5 mg obalený granulát vo vrecku
Eliquis 2 mg obalený granulát vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Eliquis 0,5 mg obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje jeden 0,5 mg obalený granulát apixabánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 10 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Eliquis 1,5 mg obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje tri 0,5 mg obalené granuláty apixabánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 30 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Eliquis 2 mg obalený granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje štyri 0,5 mg obalené granuláty apixabánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 40 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

0,5 mg obalený granulát zabalený vo vreckách po 0,5 mg, 1,5 mg a 2 mg.
Ružová farba a okrúhly tvar (priemer 3 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba venózneho tromboembolizmu (*venous thromboembolism*, VTE) a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 5 kg až ≤ 35 kg

U pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov sa liečba apixabánom má začať po najmenej 5 dňoch úvodnej parenterálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 5.1).

Odporúčaná dávka apixabánu je založená na telesnej hmotnosti pacienta, tak ako je uvedené v tabuľke 1. V priebehu liečby sa dávka musí upravovať v súlade s hodnotou telesnej hmotnosti. V prípade pacientov s hmotnosťou ≥ 35 kg sa môžu podávať dvakrát denne filmom obalené tablety

Eliquis 2,5 mg a 5 mg tak, aby sa neprekročila maximálna denná dávka. Návod na dávkovanie pozri v Súhrnoch charakteristických vlastností liekov Eliquis 2,5 mg a 5 mg filmom obalené tablety.

Pre hmotnosť, ktorá nie je uvedená v dávkovacej tabuľke, nie je možné poskytnúť žiadne odporúčané dávkovanie.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie na liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE u pediatrických pacientov podľa telesnej hmotnosti v kilogramoch (kg) (po úvodnom parenterálnom antikoagulanciu)

Liekové formy	Telesná hmotnosť (kg)	1. až 7. deň		8. deň a neskôr	
		Dávkovací režim	Maximálna denná dávka	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
Granulát v kapsulách na otváranie 0,15 mg	4 až < 5	0,6 mg dvakrát denne	1,2 mg	0,3 mg dvakrát denne	0,6 mg
Obalený granulát vo vrecku 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	5 až < 6	1 mg dvakrát denne	2 mg	0,5 mg dvakrát denne	1 mg
	6 až < 9	2 mg dvakrát denne	4 mg	1 mg dvakrát denne	2 mg
	9 až < 12	3 mg dvakrát denne	6 mg	1,5 mg dvakrát denne	3 mg
	12 až < 18	4 mg dvakrát denne	8 mg	2 mg dvakrát denne	4 mg
	18 až < 25	6 mg dvakrát denne	12 mg	3 mg dvakrát denne	6 mg
	25 až < 35	8 mg dvakrát denne	16 mg	4 mg dvakrát denne	8 mg
Filmom obalené tablety 2,5 mg a 5,0 mg	≥ 35	10 mg dvakrát denne	20 mg	5 mg dvakrát denne	10 mg

Na základe usmernení k liečbe VTE pre pediatrickú populáciu musí byť trvanie celej liečby stanovené individuálne po dôkladnom posúdení prínosu liečby a rizika krvácania (pozri časť 4.4).

Vynechanie dávky

Ak sa vynechá ranná dávka, má byť užitá ihneď ako sa na to spomenie, a môže sa užiť spolu s večernou dávkou. Vynechaná večerná dávka sa môže užiť len počas toho istého večera, pacient nesmie užiť dve dávky v nasledujúce ráno. V nasledujúci deň má pacient pokračovať v užívaní pravidelnej dávky dvakrát denne podľa odporúčania.

Zmena liečby

Zmena liečby z parenterálnych antikoagulancií na Eliquis (a *naopak*) sa môže uskutočniť pri ďalšej plánovanej dávke (pozri časť 4.5). Tieto lieky sa nemajú podávať súbežne.

Zmena liečby antagonistom vitamínu K (VKA) na Eliquis

Pri zmene liečby z antagonistu vitamínu K (VKA) na Eliquis sa má prerušiť liečba warfarínom alebo iná liečba VKA a liečba Eliquisom sa má začať vtedy, keď je medzinárodný normalizovaný index (INR) < 2.

Zmena liečby z Eliquisu na liečbu VKA

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre pediatrických pacientov.

Pri zmene liečby pacientov z Eliquisu na liečbu VKA sa má pokračovať v podávaní Eliquisu minimálne 2 dni po začatí liečby VKA. Po 2 dňoch súbežného podávania Eliquisu s liečbou VKA, sa má vyšetriť INR pred ďalšou plánovanou dávkou Eliquisu. Súbežné podávanie Eliquisu a liečby VKA má pokračovať, pokiaľ sa nedosiahne hodnota INR ≥ 2 .

Porucha funkcie obličiek

Dospelí pacienti

U dospelých pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú nasledujúce úpravy dávky:

- na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp), na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2);
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a u pacientov so sérovým kreatinínom $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l), čo súvisí s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg, je potrebné zníženie dávky (pre detaily, pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety). V neprítomnosti ostatných kritérií na zníženie dávky (vek, telesná hmotnosť) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Na dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) sa vzťahujú nasledujúce odporúčania (pozri časti 4.4 a 5.2):

- na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp), na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) sa má apixabán používať s opatrnosťou;
- na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF, pacienti majú dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne.

U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Na základe údajov od dospelých pacientov a obmedzených údajov od pediatrických pacientov (pozri časť 5.2), u pediatrických pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Apixabán sa neodporúča u pediatrických pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

Eliquis je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre A alebo B) sa má používať s opatrnosťou. U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky nevyžaduje (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeneých enzýmov alanínaminotransferázy (ALT)/aspartátaminotransferázy (AST) $>2 \times \text{ULN}$ (ULN – upper limit of normal, horná hranica referenčného rozpätia) alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má Eliquis u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). Pred začatím liečby Eliquisom sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene.

Telesná hmotnosť

Podávanie apixabánu pediatrickým pacientom je založené na režime s fixnou dávkou podľa telesnej hmotnosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pohlavie

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Eliquisu u pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov neboli stanovené pre iné indikácie ako liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE. K dispozícii nie sú žiadne údaje u novorodencov a pre iné indikácie (pozri aj časť 5.1). Preto sa neodporúča používať Eliquis u novorodencov a u pediatrických pacientov vo veku 28 dní až menej ako 18 rokov na iné indikácie ako je liečba VTE a prevencia rekurentného VTE.

Bezpečnosť a účinnosť Eliquisu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené pre indikáciu prevencie tromboembolizmu. V súčasnosti dostupné údaje o prevencii tromboembolizmu sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Každé vrecko je len na jednorazové použitie. Eliquis obalený granulát sa má zmiešať s vodou, dojčenskou výživou, jablkovým džúsom alebo jablkovým pyré, ako je opísané v návode na použitie. Tekutá zmes sa musí podať do 2 hodín. Zmes v jablkovom pyré sa musí podať okamžite. Alternatívne, u pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním, sa tekutá zmes môže podávať prostredníctvom PEG sondy (perkutánnu endoskopickú gastrostómiu) a nazogastrickej hadičky.

Podrobné pokyny na použitie tohto lieku sú uvedené v „Návode na použitie“.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne klinicky významné krvácanie.
- Ochorenie pečene spojené s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 5.2).
- Lézia alebo ochorenie, ak sa považuje za významný rizikový faktor závažného krvácania. To môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, mieche alebo očiach, nedávne intrakraniálne krvácanie, známe alebo suspektné pažerákové varixy, artériovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo významné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- Súbežná liečba s akoukoľvek inou antikoagulačnou látkou napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), heparínmi s nízkou molekulárnou hmotnosťou (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparín atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxabán, dabigatrán atď.) okrem špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2), keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie priechodného centrálného žilového alebo arteriálneho katétra alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu fibrilácie predsiení (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko krvácania

Tak ako pri iných antikoagulanciách, aj pri podávaní apixabánu je potrebné pacientov pozorne sledovať kvôli prejavom krvácania. V prípadoch, kde je zvýšené riziko krvácania, sa odporúča opatrnosť. Ak sa objaví závažné krvácanie, podávanie apixabánu sa má prerušiť (pozri časti 4.8 a 4.9).

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodovaniu, napr. pri predávkovaní a urgentnom chirurgickom výkone (pozri časť 5.1).

Pre dospelých je k dispozícii špecifické antidotum na zvrátenie farmakodynamického účinku apixabánu prostredníctvom jeho antagonizovania (andexanet alfa). Avšak jej bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov neboli stanovené (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku andexanet alfa). Môže sa zvážiť transfúzia čerstvej zmrazenej plazmy, podanie koncentrátov protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrates*, PCC) alebo rekombinantného faktora VIIa. S používaním 4-faktorových PCC produktov na zvrátenie krvácania u pediatrických a dospelých pacientov, ktorí dostali apixabán, však nie sú žiadne klinické skúsenosti.

Interakcia s inými liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Súbežné používanie apixabánu s protidoštičkovými liečivami zvyšuje riziko krvácania (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je nutná, ak sú pacienti súbežne liečení selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) alebo inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), alebo nesteroidovými antiflogistikami (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej.

Po chirurgickom zákroku sa neodporúča použiť iné inhibítory agregácie krvných doštičiek súbežne s apixabánom (pozri časť 4.5).

U pacientov s fibriláciou predsiení a ochoreniami, ktoré si vyžadujú protidoštičkovú liečbu jedným alebo dvoma liečivami, sa majú starostlivo posúdiť potenciálne prínosy a potenciálne riziká pred kombinovaním tejto liečby s apixabánom.

V štúdií CV185325 sa nehlásili žiadne klinicky významné krvácavé udalosti u 12 pediatrických pacientov súbežne liečených apixabánom a ASA $\leq$ 165 mg denne.

Pacienti s protetickými srdcovými chlopňami

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s protetickými srdcovými chlopňami. Použitie apixabánu sa preto neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (direct acting oral anticoagulants, DOAC), ako je apixabán, sa neodporúčajú pacientom s anamnézou trombózy, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojit pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové

protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Chirurgický zákrok a invazívne procedúry

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 48 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami so stredným alebo vysokým rizikom krvácania. To zahŕňa zákroky, pre ktoré nemožno vylúčiť pravdepodobnosť klinicky významného krvácania alebo pre ktoré by bolo riziko krvácania neprípustné.

Užívanie apixabánu sa má ukončiť najmenej 24 hodín pred elektívnym chirurgickým zákrokom alebo invazívnymi procedúrami s nízkym rizikom krvácania. To zahŕňa zákroky, pri ktorých sa očakáva akékoľvek minimálne alebo ľahko zvládnuteľné krvácanie v nekritických miestach.

Ak chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry nie je možné odložiť, je potrebná primeraná opatrnosť s prihliadnutím na zvýšené riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má zvážiť oproti naliehavosti zákroku.

Apixabán sa môže začať znovu užívať čo najskôr po invazívnej procedúre alebo chirurgickom zákroku za podmienky, že to dovoľí klinický stav a ak je ustálená primeraná hemostáza (informácie o kardioverzii pozri časť 4.2).

U pacientov podstupujúcich katetrizačnú abláciu z dôvodu atriálnej fibrilácie sa nemusí prerušovať liečba apixabánom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

Dočasné prerušenie liečby

Prerušenie podávania antikoagulancií, vrátane apixabánu, pre aktívne krvácanie, elektívny chirurgický zákrok alebo invazívne procedúry, vystavuje pacientov zvýšenému riziku trombózy. Prerušeniam liečby sa má zabrániť, a ak sa musí z akéhokoľvek dôvodu antikoagulácia apixabánom dočasne prerušiť, liečba sa má čo najskôr znovu začať.

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o načasovaní zavedenia alebo odstránenia neuraxiálneho katétra u pediatrických pacientov počas liečby apixabánom. V takých prípadoch prerušte liečbu apixabánom a zvážte krátkodobu pôsobiace parenterálne antikoagulancium.

Pri použití neuraxiálnej anestézie (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálnej/epidurálnej punkcie sú pacienti liečení antitrombotikami na prevenciu trombembolických komplikácií vystavení riziku epidurálneho alebo spinálneho hematómu, čo môže viesť k dlhodobej alebo permanentnej paralýze. Riziko vzniku týchto udalostí sa môže zvýšiť pri zavedení epidurálnych katétrov v pooperačnom období alebo pri súbežnom používaní liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Zavedené epidurálne alebo intratekálne katetre sa musia odstrániť minimálne 5 hodín pred prvou dávkou apixabánu. Riziko môže zvýšiť aj traumatizujúca alebo opakovaná epidurálna alebo spinálna punkcia. U pacientov je nutné často sledovať prejavy a príznaky neurologického poškodenia (napr. necitlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zaznamená neurologická porucha, je nevyhnutná urgentná diagnostika a liečba. Pred neuraxiálnou intervenciou má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorým sa má antikoagulačná liečba podať z dôvodu tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prínos oproti riziku.

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s používaním apixabánu spolu so zavedenými intratekálnymi alebo epidurálnymi katétami. V prípade takejto potreby a vychádzajúc zo všeobecných farmakokinetických údajov apixabánu musí uplynúť časový interval 20-30 hodín (t. j. 2 x biologický polčas) medzi poslednou dávkou apixabánu a odstránením katétra a minimálne jedna dávka sa má vynechať pred odstránením katétra. Nasledujúca dávka apixabánu sa môže podať minimálne 5 hodín po odstránení katétra. Tak ako u všetkých nových antikoagulancií sú skúsenosti s neuraxiálnou blokádou obmedzené a preto sa odporúča veľká opatrnosť pri používaní apixabánu za prítomnosti neuraxiálnej blokády.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo pľúcna embolektómia

Apixabán sa neodporúča ako alternatíva k nefrakcionovanému heparínu u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu podstúpiť trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože sa bezpečnosť a účinnosť apixabánu v týchto klinických situáciách nestanovili.

Pacienti s aktívnou formou onkologického ochorenia

Pacienti s aktívnou formou onkologického ochorenia môžu mať vyššie riziko venózných tromboembolických príhod a krvácaných príhod. Keď sa apixabán zvažuje na liečbu DVT alebo liečbu PE u pacientov s rakovinou, majú sa dôkladne zvážiť prínosy v porovnaní s rizikami (pozri aj časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pediatrickí pacienti

Pediatrickí pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neskúmali, a preto nemajú dostávať apixabán (pozri časti 4.2 a 5.2).

Dospelí pacienti

Obmedzené klinické údaje naznačujú, že plazmatické koncentrácie apixabánu sú zvýšené u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min), ktorá môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. Na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp) sa má na liečbu DVT, liečbu PE a prevenciu rekurentnej DVT a PE (VTET) apixabán používať s opatrnosťou u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF majú pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) a pacienti so sérovou hladinou kreatinínu $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l) súvisiacou s vekom ≥ 80 rokov alebo telesnou hmotnosťou ≤ 60 kg dostávať nižšiu dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

U pacientov s klírensom kreatinínu ≤ 15 ml/min alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu neexistujú žiadne klinické skúsenosti, preto sa apixabán neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Telesná hmotnosť

U dospelých môže nízka telesná hmotnosť (< 60 kg) zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

Apixabán je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre A alebo B) sa má používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov ALT/AST > 2 x ULN alebo celkového bilirubínu $\geq 1,5$ x ULN boli vylúčení z klinických štúdií. Preto sa má apixabán v tejto populácii používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby apixabánom sa má uskutočniť vyšetrenie funkcie pečene.

Interakcia s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a P-glykoproteínu (P-gp)

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov súbežne užívajúcich systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a pozakonazol) a inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir). Tieto liečivá môžu zvýšiť expozíciu apixabánu dvojnásobne (pozri časť 4.5), alebo významnejšie v prítomnosti ďalších faktorov, ktoré zvyšujú expozíciu apixabánu (napr. ťažká porucha funkcie obličiek).

Interakcia s induktormi CYP3A4 a P-gp

Súbežné použitie apixabánu so silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže viesť k ~50 % zníženiu expozície apixabánu. V klinickej štúdii u pacientov s fibriláciou predsiení sa pozorovala znížená účinnosť a vyššie riziko krvácania v porovnaní so samotným podaním apixabánu, ak sa apixabán podával spolu so silnými induktormi CYP3A4 a zároveň P-gp.

Na pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a aj P-gp sa vzťahujú nasledujúce odporúčania (pozri časť 4.5):

- apixabán sa nemá používať na liečbu VTE, pretože môže dôjsť k zníženiu účinnosti.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.5).

Chirurgický výkon pre fraktúru bedrového kĺbu

V klinických štúdiách na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti u pacientov, ktorí absolvujú chirurgický výkon pre fraktúru bedrového kĺbu sa apixabán neskúmal. Preto sa u týchto pacientov neodporúča.

Laboratórne parametre

Testy zrážanlivosti [napr. protrombínový čas (prothrombin time, PT), INR a aktivovaný čiastočný tromboplastínový čas (activated partial thromboplastin time, aPTT)] sú ovplyvnené tak, ako sa predpokladá podľa mechanizmu účinku apixabánu. Zmeny pozorované v týchto testoch zrážanlivosti pri očakávaných terapeutických dávkach sú malé a podliehajú vysokému stupňu variability (pozri časť 5.1).

Informácie o pomocných látkach

Eliquis obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na obalený granulát, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa u pediatrických pacientov neuskutočnili. Nižšie uvedené údaje o interakciách sa získali u dospelých a upozornenia uvedené v časti 4.4 sa majú brať do úvahy pre pediatrickú populáciu.

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie apixabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne), silným inhibítorom CYP3A4 a P-gp, viedlo ku 2-násobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu.

Použitie apixabánu sa neodporúča u pacientov, ktorým sa súbežne podáva systémová liečba silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp, ako azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a pozakonazol) a inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir) (pozri časť 4.4).

Predpokladá sa, že liečivá, ktoré sa nepovažujú za silné inhibítory CYP3A4 ani P-gp (napr. amiodarón, klaritromycín, diltiazem, flukonazol, naproxén, chinidín, verapamil), zvyšujú plazmatickú koncentráciu apixabánu v menšom rozsahu. Nevyžaduje sa úprava dávky apixabánu, keď sa podáva súbežne s látkami, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp. Napríklad diltiazem (360 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibítor CYP3A4 a slabý inhibítor P-gp, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC apixabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu C_{max} . Naproxén (jednorazová dávka 500 mg), inhibítor P-gp, ale nie inhibítor CYP3A4, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu. Klaritromycín (500 mg dvakrát denne), inhibítor P-gp a silný inhibítor CYP3A4, viedol k 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} apixabánu.

Induktory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie apixabánu s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4 a P-gp, viedlo k približne 54 % zníženiu priemernej AUC a 42 % zníženiu priemernej C_{max} apixabánu. Súbežné používanie apixabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 a P-gp (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže tiež viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií apixabánu. Pri súbežnej liečbe takýmito liekmi sa nevyžaduje úprava dávky apixabánu, avšak u pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a P-gp sa má apixabán na prevenciu VTE pri elektívnom chirurgickom zákroku na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu, na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s NVAF a na prevenciu rekurentnej DVT a PE používať s opatrnosťou.

Apixabán sa neodporúča na liečbu DVT a PE u pacientov užívajúcich súbežnú systémovú liečbu silnými induktormi CYP3A4 a P-gp, pretože sa účinnosť môže oslabiť (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá, inhibítory agregácie trombocytov, SSRI/SNRI a NSAID

Z dôvodu zvýšeného rizika krvácania je súbežná liečba inými antikoagulanciami kontraindikovaná, s výnimkou špecifických okolností vyžadujúcich zmenu antikoagulačnej liečby, keď sa UFH podáva v dávkach potrebných na zachovanie otvoreného centrálného venózneho alebo arteriálneho katétra alebo keď sa UFH podáva počas katetrizačnej ablácie z dôvodu fibrilácie predsiení (pozri časť 4.3).

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednotlivá dávka 40 mg) s apixabánom (jednotlivá dávka 5 mg) sa pozoroval aditívny účinok na anti-faktorovú Xa aktivitu.

Keď sa apixabán podal súbežne s 325 mg ASA jedenkrát denne, farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie neboli zjavné.

Súbežné podanie apixabánu s klopidoogrelom (75 mg jedenkrát denne) alebo s kombináciou 75 mg klopidoogrelu a 162 mg ASA jedenkrát denne alebo s prasugrelom (60 mg, po ktorých nasledovalo

10 mg jedenkrát denne) v štúdiách fázy I nevykazovalo významný vzostup v čase krvácania ani ďalšiu inhibíciu agregácie trombocytov v porovnaní s podaním protidoštičkových látok bez apixabánu. Vzostupy testov zrážanlivosti (PT, INR a aPTT) sa zhodovali s účinkami samotného apixabánu.

Naproxén (500 mg), inhibítor P-gp, spôsobil 1,5-násobné zvýšenie priemernej AUC a 1,6-násobné zvýšenie C_{max} apixabánu. Korešpondujúce zvýšenia v testoch zrážanlivosti sa pozorovali pri apixabáne. Nepozorovali sa zmeny v účinku naproxénu na agregáciu trombocytov indukovanú kyselinou arachidónovou a po súbežnom podaní apixabánu s naproxénom sa nepozorovalo žiadne klinicky relevantné predĺženie času krvácania.

Napriek týmto zisteniam sa môžu vyskytnúť jedinci so silnejšou farmakodynamickou odpoveďou na súbežné podávanie protidoštičkových látok s apixabánom. Pri súbežnom podávaní apixabánu s SSRI/SNRI, NSAID, ASA a/alebo inhibítormi P2Y₁₂ je potrebná opatrnosť, pretože tieto lieky obvykle zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Skúsenosti so súbežným podávaním s inými inhibítormi agregácie trombocytov (ako sú antagonisti receptora GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrán alebo sulfínyprazón) alebo trombolitikami sú obmedzené. Keďže takéto liečivá zvyšujú riziko krvácania, neodporúča sa súbežné podávanie týchto liekov s apixabánom (pozri časť 4.4).

V štúdií CV185325 sa nehlásili žiadne klinicky významné krvácavé udalosti u 12 pediatrických pacientov súbežne liečených apixabánom a ASA $\leq$ 165 mg denne.

Iné súbežné liečby

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie pri súbežnom podávaní apixabánu s atenololom alebo famotidínom. Súbežné podávanie 10 mg apixabánu so 100 mg atenololu nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku apixabánu. Po súbežnom podaní týchto dvoch liekov bola priemerná AUC apixabánu nižšia o 15 % a C_{max} nižšia 18 %, ako keď sa podali samostatne. Podanie 10 mg apixabánu so 40 mg famotidínu nemalo žiadny účinok na AUC alebo C_{max} apixabánu.

Účinok apixabánu na iné lieky

Štúdie *in vitro* preukázali, že apixabán nemá žiadny inhibičný účinok na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 alebo CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) a má slabý inhibičný účinok na aktivitu CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) pri koncentráciách, ktoré sú významne väčšie ako najvyššie plazmatické koncentrácie pozorované u pacientov. Apixabán neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 pri koncentrácii do 20 μM . Preto sa neočakáva, že by apixabán ovplyvňoval metabolický klírens súbežne podaných liekov, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami. Apixabán nie je významným inhibítorom P-gp.

V štúdiách so zdravými jedincami (pozri nižšie), apixabán významne nemenil farmakokinetiku digoxínu, naproxénu alebo atenololu.

Digoxín

Súbežné podanie apixabánu (20 mg jedenkrát denne) a digoxínu (0,25 mg jedenkrát denne), substrátu P-gp, neovplyvnilo AUC alebo C_{max} digoxínu. Preto apixabán neinhibuje transport substrátu sprostredkovaného P-gp.

Naproxén

Súbežné podanie jednotlivej dávky apixabánu (10 mg) a naproxénu (500 mg), bežne používaného NSAID, nemalo žiadny účinok na AUC alebo C_{max} naproxénu.

Atenolol

Súbežné podanie jednotlivej dávky apixabánu (10 mg) a atenololu (100 mg), bežného betablokátora, nezmenilo farmakokinetiku atenololu.

Aktívne uhlie

Podanie aktívneho uhlia znižuje expozíciu apixabánu (pozri časť 4.9).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa u pediatrických pacientov neuskutočnili.

Nižšie uvedené údaje o interakciách sa získali u dospelých a upozornenia uvedené v časti 4.4 sa majú brať do úvahy pre pediatrickú populáciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití apixabánu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu apixabánu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa apixabán alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie apixabánu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu apixabánom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách, ktorým sa podával apixabán, nepreukázali žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eliquis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dospelá populácia

U dospelých sa bezpečnosť apixabánu skúmala v 7 klinických štúdiách fázy III zahŕňajúcich viac ako 21 000 pacientov: viac ako 5 000 pacientov v štúdiách VTEp počas priemernej celkovej expozície 20 dní, viac ako 11 000 pacientov v štúdiách NVAf počas priemernej celkovej expozície 1,7 roka a viac ako 4 000 pacientov v štúdiách liečby VTE (VTEt) počas priemernej celkovej expozície 221 dní (pozri časť 5.1).

Častými nežiaducimi reakciami boli krvácanie, kontúzia, epistaxa a hematóm (profil nežiaducich reakcií a frekvencie podľa indikácie, pozri v tabuľke 2).

V štúdiách VTEp sa celkovo u 11 % z pacientov liečených 2,5 mg apixabánu dvakrát denne objavili nežiaduce reakcie. V štúdiách apixabánu oproti enoxaparínu bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 10 %.

V štúdiách NVAF bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 24,3 % v štúdií apixabánu oproti warfarínu a 9,6 % v štúdií s apixabánom oproti kyseline acetylsalicylovej. V štúdií apixabánu oproti warfarínu bol výskyt závažných ISTH krvácaní gastrointestinálneho traktu (zahŕňajúcich hornú časť GI, dolnú časť GI a rektálne krvácanie) pri apixabáne 0,76 %/rok. Výskyt závažného intraokulárneho ISTH krvácania bol pri apixabáne 0,18 %/rok.

V štúdiách VTET bol celkový výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s krvácaním pri apixabáne 15,6 % v štúdií apixabánu oproti enoxaparínu/warfarínu a 13,3 % v štúdií apixabánu oproti placebo (pozri časť 5.1).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie zoradené do skupín podľa orgánových systémov a podľa frekvencie vyjadrenej nasledujúcimi kategóriami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov) u dospelých pre VTET, NVAF a VTET a u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov pre VTET a prevenciu rekurentného VTE.

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 2 pre pediatrických pacientov sú odvodené zo štúdie CV185325, v ktorej dostávali apixabán na liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE.

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Trieda orgánových systémov	Prevencia VTE u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTET)	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTET) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>				
Anémia	Časté	Časté	Časté	Časté
Trombocytopénia	Menej časté	Menej časté	Časté	Časté
<i>Poruchy imunitného systému</i>				
Precitlivosť, alergický edém a anafylaxia	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	Časté [‡]
Pruritus	Menej časté	Menej časté	Menej časté*	Časté
Angioedém	Neznáme	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Krvácanie do mozgu [†]	Neznáme	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy oka</i>				
Krvácanie do oka (vrátane spojovkového krvácania)	Zriedkavé	Časté	Menej časté	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Prevencia VTE u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp)	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Poruchy ciev</i>				
Krvácanie, hematómy	Časté	Časté	Časté	Časté
Hypotenzia (vrátane procedurálnej hypotenzie)	Menej časté	Časté	Menej časté	Časté
Intraabdominálne krvácanie	Neznáme	Menej časté	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
Epistaxa	Menej časté	Časté	Časté	Veľmi časté
Hemoptýza	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Krvácanie do respiračného traktu	Neznáme	Zriedkavé	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
Nauzea	Časté	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Menej časté	Časté	Časté	Neznáme
Hemoroidálne krvácanie	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme
Krvácanie z úst	Neznáme	Menej časté	Časté	Neznáme
Hematochézia	Menej časté	Menej časté	Menej časté	Časté
Rektálne krvácanie, gingiválne krvácanie	Zriedkavé	Časté	Časté	Časté
Retroperitoneálne krvácanie	Neznáme	Zriedkavé	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>				
Abnormálny test funkcií pečene, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený bilirubín v krvi	Menej časté	Menej časté	Menej časté	Časté
Zvýšená gamma-glutamyltransferáza	Menej časté	Časté	Časté	Neznáme
Zvýšená alanínaminotransferáza	Menej časté	Menej časté	Časté	Časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
Kožná vyrážka	Neznáme	Menej časté	Časté	Časté
Alopécia	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté	Časté
Multiformný erytém	Neznáme	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Neznáme
Kožná vaskulitída	Neznáme	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
Krvácanie do svalov	Zriedkavé	Zriedkavé	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
Hematúria	Menej časté	Časté	Časté	Časté
Nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami	Neznáme	Neznáme	Neznáme	Neznáme
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				
Abnormálne vaginálne krvácanie, urogenitálne krvácanie	Menej časté	Menej časté	Časté	Veľmi časté ^s

Trieda orgánových systémov	Prevencia VTE u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívny chirurgický zákrok na výmenu bedrového alebo kolenného kĺbu (VTEp)	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (NVAF)	Liečba DVT a PE a prevencia rekurentnej DVT a PE (VTEt) u dospelých pacientov	Liečba VTE a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
Krvácanie v mieste aplikácie	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				
Pozitívny test na okultné krvácanie	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>				
Kontúzia	Časté	Časté	Časté	Časté
Hemorágia po zákroku (vrátane postprocedurálneho hematómu, krvácania z rán, hematómu v mieste prepichnutia cievy a krvácanie v mieste zavedenia katétra), sekrécia z rany, krvácanie v mieste incízie (vrátane hematómu v mieste incízie), operačná hemorágia	Menej časté	Menej časté	Menej časté	Časté
Traumatická hemorágia	Neznáme	Menej časté	Menej časté	Neznáme

* V štúdií CV185057 (dlhodobá prevencia VTE) sa nevyskytol generalizovaný pruritus.

† Termín „krvácanie do mozgu“ zahŕňa všetky intrakraniálne alebo intraspínálne krvácania (napr. hemoragickú mozgovú príhodu alebo krvácanie do oblasti putamenu či mozočku, vnútrokomorové alebo subdurálne krvácania).

‡ Zahŕňa anafylaktickú reakciu, precitlivosť na liek a precitlivosť.

§ Zahŕňa silné menštruačné krvácanie, krvácanie medzi menštruáciami a vaginálne krvácanie.

Použitie apixabánu sa môže spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, ktoré môže vyústiť do posthemoragickej anémie. Prejav, príznaky a závažnosť sa budú líšiť podľa lokality a stupňa alebo rozsahu krvácania (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť apixabánu sa skúmala v 1 klinickej štúdií fázy I a 3 klinických štúdiách fázy II/III zahŕňajúcich 970 pacientov. Z týchto pacientov 568 dostalo jednu alebo viacero dávok apixabánu pri priemernej celkovej expozícii 1, 24, 331 a 80 dní v uvedenom poradí (pozri časť 5.1). Pacienti dostávali dávky apixabánu zodpovedajúce telesnej hmotnosti a liekovú formu zodpovedajúcu ich veku.

Celkovo bol bezpečnostný profil apixabánu u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do <18 rokov podobný bezpečnostnému profilu u dospelých a vo všeobecnosti bol konzistentný v rámci rôznych pediatrických vekových skupín.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pediatrických pacientov boli epistaxa a abnormálne vaginálne krvácanie (pozri tabuľku 2, profil nežiaducich reakcií a ich frekvencie podľa indikácie).

U pediatrických pacientov boli epistaxa (veľmi časté), abnormálne vaginálne krvácanie (veľmi časté), precitlivosť a anafylaxia (časté), pruritus (časté), hypotenzia (časté), hematochézia (časté), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (časté), alopecia (časté) a hemorágia po zákroku (časté) hlásené

častejšie ako u dospelých liečených apixabánom, ale spadali do rovnakej kategórie podľa frekvencie ako u pediatrických pacientov v ramene so štandardnou liečbou. Jedinou výnimkou bolo abnormálne vaginálne krvácanie, ktoré sa v ramene so štandardnou liečbou hlásilo ako časté. Vo všetkých prípadoch okrem jedného boli hlásené zvýšenia hladín pečeňových transamináz u pediatrických pacientov dostávajúcich súbežnú chemoterapiu na základnú malignitu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie apixabánom môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. V prípade komplikácií spôsobených krvácaním sa musí liečba ukončiť a vyšetriť zdroj krvácania. Je potrebné zvážiť začatie vhodnej liečby, napr. chirurgickej hemostázy, transfúzie čerstvej zmrazenej plazmy alebo podávania látky na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných klinických štúdiách sa u zdravých dospelých jedincov, ktorým sa podával apixabán perorálne v dávkach do 50 mg denne počas 3 – 7 dní (25 mg dvakrát denne (BID) počas 7 dní alebo 50 mg jedenkrát denne (QD) počas 3 dní), neprejavili žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie.

U zdravých dospelých osôb znížilo podanie aktívneho uhlia 2 a 6 hodín po požití 20 mg dávky apixabánu priemernú AUC apixabánu o 50 % a 27 %, v uvedenom poradí, a nemalo žiadny vplyv na C_{max} . Keď bolo aktívne uhlie podané 2 a 6 hodín po apixabáne, priemerný polčas apixabánu klesol z 13,4 hodiny, kedy sa apixabán podal samostatne, na 5,3 hodiny a 4,9 hodiny v uvedenom poradí. Podávanie aktívneho uhlia môže byť teda užitočné pri zvládaní predávkovania apixabánom alebo náhodného požitia.

Hemodialýza znížila AUC apixabánu o 14 % u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD), keď sa podávala jednorazová dávka apixabánu 5 mg perorálne. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania apixabánom.

V situáciách, v ktorých je kvôli život ohrozujúcemu alebo nekontrolovanému krvácaniu potrebné zvrátenie antikoagulácie, je pre dospelých k dispozícii antidotum na zvrátenie účinku inhibítorov faktora Xa (andexanet alfa) (pozri časť 4.4). Možno zvážiť aj podanie koncentrátov protrombínového komplexu (*prothrombin complex concentrates*, PCC) alebo rekombinantného faktora VIIa. Zrušenie farmakodynamických účinkov apixabánu preukázané zmenami v teste na tvorbu trombínu bolo zrejme na konci infúzie a začiatkové hodnoty boli dosiahnuté v priebehu 4 hodín po začatí 30-minútovej infúzie 4-faktorového PCC u zdravých jedincov. Nie sú však žiadne klinické skúsenosti s použitím 4-faktorových PCC na zastavenie krvácania u jednotlivcov, ktorí dostali apixabán. V súčasnosti nie sú žiadne skúsenosti s použitím rekombinantného faktora VIIa u jedincov užívajúcich apixabán. Môže sa zvážiť opätovné dávkovanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšenia krvácania.

Špecifické antidotum na zvrátenie farmakodynamického účinku apixabánu prostredníctvom jeho antagonizovania (andexanet alfa) nie je zavedené v pediatickej populácii (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre andexanet alfa). Môže sa zvážiť aj transfúzia čerstvej zmrazenej plazmy alebo podanie PCC alebo rekombinantného faktora VIIa.

V závislosti od lokálnej dostupnosti sa v prípade rozsiahleho krvácania môže zvážiť konzultácia experta na koaguláciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa, ATC kód: B01AF02

Mechanizmus účinku

Apixabán je silný perorálny reverzibilný priamy a vysoko selektívny inhibítor aktívneho miesta faktora Xa. Pre svoju antitrombotickú aktivitu si nevyžaduje antitrombín III. Apixabán inhibuje voľný a na krvnú zrazeninu viazaný faktor Xa a aktivitu protrombinázy. Apixabán nemá žiadne priame účinky na agregáciu trombocytov, ale nepriamo inhibuje agregáciu trombocytov vyvolanú trombínom. Inhibíciou faktora Xa apixabán zabraňuje tvorbe trombínu a vzniku trombu. Predklinické štúdie s apixabánom na zvieratách preukázali antitrombotický účinok v prevencii arteriálnej a venóznej trombózy v dávkach, ktoré zachovávajú hemostázu.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabánu reflektujú mechanizmus účinku (inhibícia FXa). V dôsledku inhibície FXa apixabán predlžuje testy zrážanlivosti, ako protrombínový čas (PT), INR a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT). U dospelých sú zmeny pozorované v týchto testoch zrážanlivosti v očakávaných terapeutických dávkach malé a podliehajú vysokému stupňu variability. Neodporúčajú sa na hodnotenie farmakodynamických účinkov apixabánu. V teste na tvorbu trombínu znížil apixabán potenciál endogénneho trombínu, mieru tvorby trombínu v ľudskej plazme.

Apixabán vykazuje aj anti-faktorovú Xa aktivitu (AXA), čo je zrejmé zo zníženia enzýmovej aktivity faktora Xa v mnohých komerčných súpravách AXA, avšak výsledky sa medzi jednotlivými súpravami líšia. Výsledky z pediatrických štúdií s apixabánom indikujú, že lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a AXA je konzistentný s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých. To podporuje dokumentovaný mechanizmus účinku apixabánu ako selektívneho inhibítora FXa. Nižšie prezentované výsledky AXA sa získali použitím kvapalného anti-Xa apixabánového testu STA®.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 9 až ≥ 35 kg v štúdií CV185155 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 30,3 (22) ng/ml a C_{maxss} 80,8 (16,8) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA pri pediatrickom dávkovacom režime boli porovnateľné s expoziíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 2,5 mg dvakrát denne.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 6 až ≥ 35 kg v štúdií CV185362 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 67,1 (30,2) ng/ml do 213 (41,7) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 71,3 (61,3) ng/ml a C_{maxss} 230 (39,5) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA pri pediatrickom dávkovacom režime boli porovnateľné s expoziíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

V rozmedzí telesnej hmotnosti 6 až ≥ 35 kg v štúdií CV185325 boli geometrické priemery (%CV) hodnôt AXA min a AXA max v rozsahu od 47,1 (57,2) ng/ml do 146 (40,2) ng/ml, čo zodpovedá geometrickým priemerom (%CV) hodnôt C_{minss} 50 (54,5) ng/ml a C_{maxss} 144 (36,9) ng/ml. Expozície dosiahnuté pri týchto rozsahoch AXA pri pediatrickom dávkovacom režime boli porovnateľné s expoziíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávali dávku apixabánu 5 mg dvakrát denne.

Predpokladaná expoziícia v ustálenom stave a anti-faktorová Xa aktivita pre pediatrické štúdie naznačujú, že fluktuácia koncentrácií apixabánu od maximálnych po minimálne v ustálenom stave a úrovne AXA boli približne 3-násobné (min., max.: 2,65 – 3,22) v celkovej populácii.

Hoci si liečba apixabánom nevyžaduje pravidelné monitorovanie expozície, kalibrovaný kvantitatívny test na anti-faktor Xa môže byť užitočný vo výnimočných situáciách, kedy znalosť expozície apixabánu môže pomôcť kvalifikovanému klinickému rozhodnutiu, napr. predávkovanie a urgentný chirurgický výkon.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba venózneho tromboembolizmu (VTE) a prevencia rekurentného VTE u pediatrických pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov

Štúdia CV185325 bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná, nezaslepená, multicentrická štúdia apixabánu na liečbu VTE u pediatrických pacientov. Táto deskriptívna štúdia účinnosti a bezpečnosti zahŕňala 217 pediatrických pacientov, ktorí vyžadovali antikoagulačnú liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE. 137 pacientov v 1. vekovej skupine (12 až < 18 rokov), 44 pacientov v 2. vekovej skupine (2 až < 12 rokov), 32 pacientov v 3. vekovej skupine (28 dní až < 2 roky) a 4 pacientov v 4. vekovej skupine (od narodenia do < 28 dní). Index VTE sa potvrdil zobrazovaním a posudzoval sa nezávisle. Pred randomizáciou sa pacienti liečili štandardnou antikoagulačnou liečbou až 14 dní (priemerné (SD) trvanie štandardnej antikoagulačnej liečby pred začiatkom skúšaného lieku bolo 4,8 (2,5) dní a 92,3 % pacientov začalo pred ≤ 7 dňami). Pacienti sa randomizovali v pomere 2 : 1 na užívanie liekovej formy apixabánu zodpovedajúcej ich veku (dávky upravené podľa telesnej hmotnosti zodpovedajúce úvodnej dávke 10 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 5 mg dvakrát denne u dospelých) alebo na štandardnú liečbu. Pre pacientov vo veku 2 až < 18 rokov, štandardná liečba pozostávala z liečby heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), nefrakcionovanými heparínmi (UFH) alebo antagonistami vitamínu K (VKA). Pre pacientov vo veku 28 dní až < 2 roky bola štandardná starostlivosť obmedzená na heparíny (UFH alebo LMWH). Hlavná liečebná fáza trvala 42 až 84 dní pre pacientov vo veku < 2 roky a 84 dní u pacientov vo veku > 2 roky. Pacienti vo veku 28 dní až < 18 rokov, ktorí boli randomizovaní na užívanie apixabánu, mali možnosť pokračovať v liečbe apixabánom ďalších 6 až 12 týždňov v predĺženej fáze.

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol zložený zo všetkých snímku potvrdených a posudzovaných symptomatických a asymptomatických rekurentných VTE a úmrtia súvisiaceho s VTE. U žiadneho pacienta v žiadnej liečebnej skupine nedošlo k úmrtiu súvisiacemu s VTE. Celkovo u 4 (2,8 %) pacientov v apixabánovej skupine a 2 (2,8 %) pacientov v skupine so štandardnou liečbou došlo k najmenej 1 posudzovanej symptomatickej alebo asymptomatickej rekurentnej VTE udalosti.

Medián predĺženej expozície u 143 liečených pacientov v apixabánovom ramene bol 84,0 dní. Expozícia sa prekročila 84 dní u 67 (46,9 %) pacientov. Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, kombinované závažné krvácanie a CRNM krvácanie, sa pozoroval u 2 (1,4 %) pacientov na apixabáne vs. 1 (1,4 %) pacient na štandardnej liečbe s RR 0,99 (95 % IS 0,1;10,8). Vo všetkých prípadoch sa to týkalo CRNM krvácania. Mierne krvácanie sa hlásilo u 51 (35,7 %) pacientov v apixabánovej skupine a 21 (29,6 %) pacientov v skupine so štandardnou liečbou, s RR 1,19 (95 % IS 0,8; 1,8).

Závažné krvácanie sa definovalo ako krvácanie, ktoré spĺňa jedno alebo viacero nasledovných kritérií: (i) fatálne krvácanie; (ii) klinicky zjavné krvácanie s poklesom Hgb o minimálne 20 g/l (2 g/dl) počas 24 hodín; (iii) krvácanie, ktoré je retroperitoneálne, pľúcne, intrakraniálne alebo inak ovplyvňujúce centrálny nervový systém; a (iv) krvácanie, ktoré vyžaduje chirurgickú intervenciu na operačnej sále (vrátane intervenčnej rádiológie).

CRNM krvácanie sa definovalo ako krvácanie, ktoré spĺňa jedno alebo viacero nasledovných kritérií: (i) zjavné krvácanie, na ktoré je potrebné podanie krvného produktu, a ktoré nemožno priamo prisúdiť základnému ochoreniu pacienta; (ii) krvácanie, ktoré na obnovenie hemostázy vyžaduje lekársku alebo chirurgickú intervenciu inú, ako na operačnej sále.

Nezávažné krvácanie sa definovalo ako iný zjavný alebo voľným okom viditeľný dôkaz krvácania, ktorý nespĺňa vyššie uvedené kritériá závažného alebo klinicky relevantného nežávažného krvácania. Menštruačné krvácanie sa klasifikovalo skôr ako nežávažné krvácanie, než ako klinicky relevantné nežávažné krvácanie.

U 53 pacientov, ktorí vstúpili do predĺženej fázy a liečili sa apixabánom, sa nehlásila žiadna udalosť symptomatického a ani asymptomatického rekurentného VTE, ani mortalita súvisiaca s VTE.

U žiadneho pacienta v predĺženej fáze nedošlo k udalosti posúdennej ako závažné alebo CRNM krvácanie. U ôsmich (8/53; 15,1 %) pacientov v predĺženej fáze došlo k slabému krvácaniu.

Došlo k 3 úmrtiam v apixabánovej skupine a 1 úmrtiu v skupine so štandardnou liečbou, pričom všetky boli skúšajúcim vyhodnotené ako nesúvisiace s liečbou. Žiadne z týchto úmrtí nebolo spôsobené VTE ani krvácanou udalosťou podľa posúdenia vykonávaného nezávislou komisiou na posudzovanie udalostí.

Bezpečnostná databáza apixabánu u pediatrických pacientov je založená na štúdií CV185325 pre liečbu VTE a prevenciu rekurentného VTE, doplnenej štúdiou PREVAPIX-ALL a štúdiou SAXOPHONE v primárnej profylaxii VTE a jednodávkovej štúdií CV185118. Zahŕňa 970 pediatrických pacientov, z ktorých 568 dostávalo apixabán.

Pediatrická indikácia na primárnu profylaxiu VTE nie je schválená.

Prevencia VTE u pediatrických pacientov s akútnou lymfoblastómovou leukémiou alebo lymfoblastómovým lymfómom (ALL, LL)

V štúdií PREVAPIX-ALL sa celkovo 512 pacientov vo veku od ≥ 1 roku do < 18 rokov s novo diagnostikovanou ALL alebo LL na indukčnej chemoterapii zahŕňajúcej asparaginázu podávanú cez zavedený centrálny venózný prístup náhodne zaradilo v pomere 1 : 1 do skupiny s nezaslepenou tromboprofylaxiou s apixabánom alebo do skupiny so štandardnou liečbou (bez systémovej antikoagulácie). Apixabán sa podával v režime s fixnými dávkami odstupňovanými podľa telesnej hmotnosti navrhnutom na generovanie expozícií porovnateľných s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávajú 2,5 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 3). Apixabán sa podával vo forme 2,5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Medián trvania expozície v apixabánovom ramene bol 25 dní.

Tabuľka 3: Dávkovanie apixabánu v štúdií PREVAPIX-ALL

Hmotnostný rozsah	Režim dávkovania
6 až < 10,5 kg	0,5 mg dvakrát denne
10,5 až < 18 kg	1 mg dvakrát denne
18 až < 25 kg	1,5 mg dvakrát denne
25 až < 35 kg	2 mg dvakrát denne
≥ 35 kg	2,5 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol zložený z posudzovanej symptomatickej a asymptomatickej nefatálnej hlbokkej venózne trombózy, pľúcnej embólie, cerebrálnej venóznej sínusovej trombózy a úmrtia súvisiaceho s venóznou tromboembóliou. Incidencia primárneho koncového ukazovateľa účinnosti bola 31 (12,1 %) v apixabánovom ramene oproti 45 (17,6 %) v ramene so štandardnou liečbou. Relatívna redukcia rizika nedosiahla významnosť.

Koncové ukazovatele bezpečnosti sa posudzovali podľa kritérií ISTH. K primárnemu koncovému ukazovateľu bezpečnosti, závažnému krvácaniu, došlo u 0,8 % pacientov v každom liečebnom ramene. K výskytu CRNM krvácaniu došlo u 11 pacientov (4,3 %) v ramene s apixabánom a u 3 pacientov (1,2 %) v ramene so štandardnou liečbou. Najčastejšou udalosťou CRNM krvácania,

ktorá sa podieľala na rozdiel v liečbe, bola epistaxa s miernou až strednou intenzitou. K výskytu mierneho krvácania došlo u 37 pacientov v ramene s apixabánom (14,5 %) a u 20 pacientov (7,8 %) v ramene so štandardnou liečbou.

Prevenia tromboembólie (TE) u pediatrických pacientov s vrodeným alebo získaným srdcovým ochorením

SAXOPHONE bola otvorená, multicentrická komparatívna štúdia s randomizáciou v pomere 2 : 1 pacientov vo veku od 28 dní do < 18 rokov s vrodeným alebo získaným srdcovým ochorením, ktorí vyžadovali antikoaguláciu. Pacienti dostávali buď apixabán, alebo štandardnú tromboprofylaktickú liečbu s antagonistom vitamínu K alebo nízkomolekulárnym heparínom. Apixabán sa podával v režime s fixnými dávkami odstupňovanými podľa telesnej hmotnosti navrhnutom na generovanie expozícií porovnateľných s expozíciami pozorovanými u dospelých, ktorí dostávajú dávku 5 mg dvakrát denne (pozri tabuľku 4). Apixabán sa podával vo forme 5 mg tablety, 0,5 mg tablety alebo 0,4 mg/ml perorálneho roztoku. Priemerné trvanie expozície v ramene s apixabánom bolo 331 dní.

Tabuľka 4: Dávkovanie apixabánu v štúdii SAXOPHONE

Hmotnostný rozsah	Režim dávkovania
6 až < 9 kg	1 mg dvakrát denne
9 až < 12 kg	1,5 mg dvakrát denne
12 až < 18 kg	2 mg dvakrát denne
18 až < 25 kg	3 mg dvakrát denne
25 až < 35 kg	4 mg dvakrát denne
≥ 35 kg	5 mg dvakrát denne

Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, ktorý sa skladal z posudzovaného závažného krvácania a CRNM krvácania definovaných podľa ISTH, sa vyskytol u 1 (0,8 %) zo 126 pacientov v ramene s apixabánom a u 3 (4,8 %) zo 62 pacientov v ramene so štandardnou liečbou. Sekundárne koncové ukazovatele bezpečnosti, ktorými boli posudzované príhody závažného krvácania, CRNM krvácania a všetkých typov krvácania, mali podobnú incidenciu v oboch liečebných ramenách. Sekundárny koncový ukazovateľ bezpečnosti, ktorým bolo prerušenie užívania lieku v dôsledku nežiaducej udalosti, netolerovania lieku alebo krvácania, bol hlásený u 7 (5,6 %) účastníkov v ramene s apixabánom a u 1 (1,6 %) účastníka v ramene so štandardnou liečbou. Ani v jednom liečebnom ramene nedošlo u žiadneho pacienta k tromboembolickej udalosti. Ani v jednom liečebnom ramene nedošlo k žiadnemu úmrtiu.

Táto štúdia bola prospektívne navrhnutá pre popis účinnosti a bezpečnosti, z dôvodu očakávanej nízkej incidencie TE a krvácaných udalostí v tejto populácii. Keďže sa v tejto štúdii pozorovala nízka incidencia TE, nedalo sa stanoviť definitívne posúdenie rizika a prínosu.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Eliquisom na liečbu venózneho tromboembolizmu v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnou koncentráciou (C_{max}) objavujúcou sa u pediatrických pacientov približne 2 hodiny po podaní jednorazovej dávky.

U dospelých je absolútna biologická dostupnosť apixabánu približne 50 % pri dávkach do 10 mg. Apixabán sa absorbuje rýchlo s maximálnymi koncentraciami (C_{max}) objavujúcimi sa 3 až 4 hodiny po

užití tablety. Pri dávke 10 mg užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo C_{max} . Apixabán sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Apixabán vykazuje lineárnu farmakokinetiku so zvyšovaním expozície priamo úmerne k dávke pri perorálnych dávkach do 10 mg. Pri dávkach ≥ 25 mg apixabán vykazuje disolučne limitovanú absorpciu so zníženou biologickou dostupnosťou. Parametre expozície apixabánu vykazujú nízku až strednú variabilitu, čo sa odráža v intraindividuálnej variabilite (~ 20 % CV) a interindividuálnej variabilite (~ 30 % CV), v uvedenom poradí.

Po podaní 10 mg apixabánu perorálne vo forme 2 rozdrvených 5 mg tabliet rozpustených v 30 ml vody bola expozícia porovnateľná s expozíciou po perorálnom podaní 2 celých 5 mg tabliet. Po podaní 10 mg apixabánu perorálne vo forme 2 rozdrvených 5 mg tabliet rozmiešaných v 30 g jablkového pyré bola C_{max} o 21 % nižšia a AUC o 16 % nižšia v porovnaní s podaním 2 celých 5 mg tabliet. Zníženie expozície sa nepovažuje za klinicky relevantné.

Po podaní rozdrvenej 5 mg tablety apixabánu rozpustenej v 60 ml G5W a podanej cez nazogastrickú hadičku bola expozícia podobná ako expozícia pozorovaná v iných klinických štúdiách zahŕňajúcich zdravých jedincov dostávajúcich jednorazovú dávku apixabánu 5 mg perorálne.

Na základe predpokladaného farmakokinetického profilu apixabánu v závislosti od dávky sú výsledky biologickej dostupnosti z vykonaných štúdií použiteľné pri nižších dávkach apixabánu.

Distribúcia

U dospelých je väzba na plazmatické proteíny približne 87 %. Distribučný objem (V_{ss}) je približne 21 litrov.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje špecifické pre pediatrickú populáciu o viazaní apixabánu na plazmatické proteíny.

Biotransformácia a eliminácia

Apixabán má viacero spôsobov eliminácie. Z podanej dávky apixabánu u dospelých sa približne 25 % mení na metabolity, väčšina metabolitov sa vylučuje stolicou. U dospelých predstavovala renálna exkrécia apixabánu približne 27 % celkového klírensu. V klinických a predklinických štúdiách sa pozorovali ďalšie spôsoby exkrécie – biliárna a priama intestinálna.

U dospelých má apixabán celkový klírens okolo 3,3 l/h a eliminačný polčas približne 12 hodín. U pediatrických pacientov má apixabán celkový zdanlivý klírens okolo 3,0 l/h.

O-demetylácia a hydroxylácia na mieste 3-oxopiperidinyly sú hlavnými miestami biotransformácie. Apixabán sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4/5, s miernym prispením CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. V ľudskej plazme je hlavným liečivom nezmenený apixabán bez prítomnosti aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Apixabán je substrátom transportných proteínov, P-gp a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

Porucha funkcie obličiek

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 roky bola závažná porucha funkcie obličiek definovaná ako odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) nižšia ako 30 ml/min./1,73 m² plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA). V štúdií CV185325 sú pre pacientov vo veku menej ako 2 roky v tabuľke 17, nižšie, sumarizované prahové hodnoty definujúce závažnú poruchu funkcie obličiek podľa pohlavia a postnatálneho veku. Každá hodnota zodpovedá eGFR < 30 ml/min./1,73 m² BSA pre pacientov vo veku ≥ 2 roky.

Tabuľka 5: prahové hodnoty eGFR na zaradenie do štúdie CV185325

Postnatálny vek (pohlavie)	Referenčný rozsah GFR (ml/min/1,73 m ²)	Prahová hodnota eGFR na zaradenie do štúdie*
1 týždeň (chlapci a dievčatá)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 týždňov (chlapci a dievčatá)	66 ± 25	≥ 12
> 8 týždňov až < 2 roky (chlapci a dievčatá)	96 ± 22	≥ 22
2 roky – 12 rokov (chlapci a dievčatá)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 rokov (chlapci)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 rokov (dievčatá)	126 ± 22	≥ 30

*Prahová hodnota na zaradenie do štúdie CV185325 pokiaľ ide o odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR), sa vypočítala podľa aktualizovanej Schwartzovej rovnice (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Táto prahová hodnota podľa protokolu zodpovedala takej eGFR, pod úrovňou ktorej sa prospektívny pacient považoval za majúceho „neadekvátnu funkciu obličiek“, ktorá bráni účasti v štúdiu CV185325. Každá prahová hodnota bola definovaná ako eGFR < 30 % 1 štandardnej odchýlky (SD) pod GFR referenčným rozsahom pre daný vek a pohlavie. Prahové hodnoty pre pacientov vo veku < 2 roky zodpovedajú eGFR < 30 ml/min/73 m², čo je hodnota bežnej definície ťažkej poruchy funkcie obličiek u pacientov vo veku > 2 roky.

Pediatrickí pacienti s rýchlosťami glomerulárnej filtrácie ≤ 55 ml/min/1,73 m² neboli účastníkmi štúdie CV185325, avšak pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m² BSA), boli vhodní na zaradenie. Na základe údajov od dospelých pacientov a obmedzených údajov od všetkých pediatrických pacientov liečených apixabánom, u pediatrických pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Apixabán sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

U dospelých osôb sa nepozoroval žiadny vplyv porušenej funkcie obličiek na maximálnu plazmatickú koncentráciu apixabánu. Stanovením klírensu kreatinínu sa zistilo, že zvýšenie expozície apixabánu korelovalo so znížením funkcie obličiek. U jedincov s ľahkou (klírens kreatinínu 51 – 80 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa plazmatické koncentrácie (AUC) apixabánu, v porovnaní s jedincami s normálnym klírensom kreatinínu, zvýšili o 16, 29 a 44 % v uvedenom poradí. Porucha funkcie obličiek nemala žiadny evidentný vplyv na vzťah medzi plazmatickou koncentráciou apixabánu a anti-faktorovou Xa aktivitou.

U dospelých účastníkov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (*end-stage renal disease* - ESRD) sa AUC apixabánu zvýšila o 36 %, keď sa podávala jednorazová dávka apixabánu 5 mg bezprostredne po hemodialýze v porovnaní s AUC pozorovanou u osôb s normálnou funkciou obličiek. Hemodialýza, ktorá začala dve hodiny po podaní jednorazovej dávky 5 mg apixabánu, znížila AUC apixabánu o 14 % u týchto pacientov s ESRD, čo zodpovedá klírensu apixabánu dialýzou 18 ml/min. Preto je nepravdepodobné, že by hemodialýza bola účinným prostriedkom pri liečbe predávkovania apixabánu.

Porucha funkcie pečene

Apixabán sa neskúmal u pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene.

V štúdiu u dospelých, ktorá porovnávala 8 jedincov s ľahkou poruchou funkcie pečene, Child-Pugh skóre A 5 (n = 6) a 6 (n = 2), a 8 jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, Child-Pugh skóre B 7 (n = 6) a 8 (n = 2), so 16 zdravými jedincami kontrolnej skupiny sa farmakokinetika a farmakodynamika jednej dávky 5 mg apixabánu u jedincov s poruchou funkcie pečene nezmenila. Zmeny v anti-faktorovej Xa aktivite a INR boli medzi jedincami s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými jedincami porovnateľné.

Pohlavie

U pediatrických pacientov neboli skúmané rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach medzi pohlaviami.

U dospelých bola expozícia apixabánu približne o 18 % vyššia u žien ako u mužov.

Etnický pôvod a rasa

U pediatrických pacientov neboli skúmané rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach súvisiacich s etnickým pôvodom a rasou.

Telesná hmotnosť

Podávanie apixabánu pediatrickým pacientom je založené na fixnom režime dávkovania podľa telesnej hmotnosti.

U dospelých, v porovnaní s expozíciou apixabánu u jedincov s telesnou hmotnosťou 65 až 85 kg, u jedincov s telesnou hmotnosťou > 120 kg bola expozícia apixabánu približne o 30 % nižšia a u jedincov s hmotnosťou < 50 kg bola expozícia približne o 30 % vyššia.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

U dospelých sa vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky (FK/FD) medzi koncentráciou apixabánu v plazme a niekoľkými farmakodynamickými koncovými ukazovateľmi (anti-faktorová Xa aktivita [AXA], INR, PT, aPTT) hodnotil po podaní širokého rozpätia dávok (0,5 – 50 mg). Podobne, výsledky vyhodnocovania pediatrickej FK/FD apixabánu indikujú lineárny vzťah medzi koncentráciou apixabánu a AXA. To je konzistentné s predtým dokumentovaným vzťahom u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, fertility a embryu-fetálneho vývoja a juvenilnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Najvýznamnejšie pozorované účinky v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli také, ktoré súviseli s farmakodynamickým pôsobením apixabánu na koagulačné parametre krvi. V štúdiách toxicity sa zistilo malé až žiadne zvýšenie tendencie ku krvácanosti. Keďže to môže byť spôsobené nižšou citlivosťou druhov použitých v predklinických štúdiách v porovnaní s ľuďmi, pri extrapolácii na ľudí sa má tento výsledok interpretovať s opatrnosťou.

V mlieku potkanov sa zistil vysoký pomer hladiny apixabánu v mlieku oproti plazme matky ($C_{\max}$ okolo 8, AUC okolo 30), pravdepodobne z dôvodu aktívneho transportu do mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro granulátu

laktóza
celulóza, mikrokryštalická (E460)
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)
laurylsíran sodný (E487)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

laktóza, monohydrát
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetín (E1518)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po zmiešaní s vodou, dojčenskou výživou alebo jablkovým džúsom sa tekutá zmes musí použiť do 2 hodín.

Zmes s jablkovým pyré sa musí použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecko z hliníkovej fólie s 1 x 0,5 mg obaleným granulátom.

Vrecko z hliníkovej fólie s 3 x 0,5 mg obaleným granulátom.

Vrecko z hliníkovej fólie s 4 x 0,5 mg obaleným granulátom.

Každá škatuľa obsahuje 28 vreciek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie dávky sú uvedené v návode na použitie na konci písomnej informácie pre používateľa.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/691/017
EU/1/11/691/018
EU/1/11/691/019

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. mája 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Taliansko

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Írsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Eliquis uvedený na trh, boli všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí budú predpisovať Eliquis, poskytnuté nasledovné edukačné materiály, alebo k nim mali prístup:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručka pre lekára
- Karta pacienta

Všetci pacienti a/alebo opatrovatelia pediatrických pacientov, ktorí budú dostávať Eliquis, dostanú kartu pacienta (dodávanú v každom balení lieku).

Kľúčové prvky príručky pre lekára:

- Detaily o populáciách, ktoré majú potenciálne vyššie riziko krvácania
- Odporúčané dávky a poučenie ohľadom dávkovania pri rôznych indikáciách
- Odporúčania na úpravu dávky pre rizikové populácie, vrátane pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.
- Odporúčania ohľadom zmeny liečby z Eliquisu alebo na Eliquis
- Odporúčania ohľadom operácií alebo invazívnych zákrokov a dočasného prerušenia liečby
- Liečba predávkovania a krvácania
- Použitie koagulačných testov a ich interpretácia
- Všetci pacienti a/alebo opatrovatelia pediatrických pacientov majú dostať kartu pre pacienta a majú byť poučení o:
 - prejavoch a príznakoch krvácania a prípadoch, kedy je potrebné vyhľadať lekársku pomoc.
 - dôležitosti dodržiavania liečby
 - nevyhnutnosti nosiť so sebou vždy kartu pre pacienta
 - potrebe informovať zdravotníckych pracovníkov, že užívajú Eliquis, ak majú podstúpiť operáciu alebo invazívny zákrok

Kľúčové prvky karty pacienta:

- prejavy a príznaky krvácania a prípady, kedy je potrebné vyhľadať lekársku pomoc
- dôležitosť dodržiavania liečby
- nevyhnutnosť nosiť so sebou vždy kartu pre pacienta
- potreba informovať zdravotníckych pracovníkov, že užívajú Eliquis, ak majú podstúpiť operáciu alebo invazívny zákrok

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA 2,5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety
apixabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg apixabánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

10 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
60 x 1 filmom obalená tableta
100 x 1 filmom obalená tableta
168 filmom obalených tabliet
200 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Eliquis 2,5 mg filmom obalená tableta

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 2,5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Eliquis 2,5 mg tablety
apixabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIÁCH

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 2,5 mg (Symbol)

1. NÁZOV LIEKU

Eliquis 2,5 mg tablety
apixabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIÁCH

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

slnko ako symbol
mesiac ako symbol

MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA 5 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Eliquis 5 mg filmom obalené tablety
apixabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg apixabánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
100 x 1 filmom obalená tableta
168 filmom obalených tabliet
200 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/691/06
EU/1/11/691/07
EU/1/11/691/08
EU/1/11/691/09
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Eliquis 5 mg filmom obalená tableta

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Eliquis 5 mg tablety
apixabán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIÁCH

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA A ŠTÍTOK FLAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Eliquis 0,15 mg granulát v kapsulách na otváranie
apixabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula na otváranie obsahuje 0,15 mg apixabánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát v kapsulách na otváranie
28 kapsúl na otváranie

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a návod na použitie.
Kapsuly na otváranie neprehĺtajte. Otvorte ich a obsah zmiešajte s kvapalinou.
Perorálne použitie po zmiešaní.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/691/016 (28 kapsúl na otváranie obsahujúcich granulát)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vonkajšia škatuľka: Eliquis 0,15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA NA VRECKÁ****1. NÁZOV LIEKU**

Eliquis 0,5 mg obalený granulát vo vrecku
apixabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé 0,5 mg vrecko obsahuje 1 x 0,5 mg obaleného granulátu apixabánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obalený granulát vo vrecku
28 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a návod na použitie.
Perorálne použitie po zmiešaní.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/691/017 (28 vreciek, každé vrečko obsahuje 1 obalený granulát)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Eliquis 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

VRECKO

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Eliquis 0,5 mg obalený granulát
apixabán
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

3. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BMS/Pfizer EEIG

4. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

5. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

6. INÉ

1 granulát (0,5 mg)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA NA VRECKÁ****1. NÁZOV LIEKU**

Eliquis 1,5 mg obalený granulát vo vrecku
apixabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé 1,5 mg vrecko obsahuje 3 x 0,5 mg obaleného granulátu apixabánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obalený granulát vo vrecku
28 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a návod na použitie.
Perorálne použitie po zmiešaní.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/691/018 (28 vreciek, každé vrečko obsahuje 3 obalené granuláty)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Eliquis 1,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

VRECKO

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Eliquis 1,5 mg obalený granulát
apixabán
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

3. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BMS/Pfizer EEIG

4. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

5. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

6. INÉ

3 granuláty (1,5 mg)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA NA VRECKÁ****1. NÁZOV LIEKU**

Eliquis 2 mg obalený granulát vo vrecku
apixabán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé 2,0 mg vrecko obsahuje 4 x 0,5 mg obaleného granulátu apixabánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obalený granulát vo vrecku
28 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a návod na použitie.
Perorálne použitie po zmiešaní.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/691/019 (28 vreciek, každé vrečko obsahuje 4 obalené granuláty)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Eliquis 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

VRECKO

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Eliquis 2 mg obalený granulát
apixabán
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

3. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BMS/Pfizer EEIG

4. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

5. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

6. INÉ

4 granuláty (2 mg)

KARTA PACIENTA

Eliquis (apixabán)

Karta pacienta

Túto kartu máte vy/má dieťa/má opatrovateľ nosiť vždy so sebou.

Ukážte túto kartu lekárnikovi, zubárovi alebo ktorémukoľvek zdravotníckemu pracovníkovi pred liečbou.

Užívam antikoagulačnú liečbu, liek Eliquis (apixabán), na prevenciu tvorby krvných zrazenín.

Vyplňte nasledujúce časti, alebo o to požiadajte lekára.

Meno:

Dátum narodenia:

Indikácia:

Hmotnosť:

Dávka:mg dvakrát denne

Meno lekára:

Telefónne číslo lekára:

Informácie pre pacientov/opatrovateľov

- Eliquis užívajte/podávajte pravidelne podľa pokynov. Ak vynecháte rannú dávku, užite/podajte ju ihneď, ako si na to spomeniete a môžete ju užít/podať aj spolu s večernou dávkou. Vynechanú večernú dávku môžete užít/podať len v ten istý večer. Nasledujúce ráno neužívajte/nepodávajte dve dávky, ale pokračujte podľa dávkovacej schémy dvakrát denne v súlade s odporúčaním.
- Neprestaňte užívať/podávať Eliquis, ak sa najprv neporadíte s lekárom, pretože ste vy vystavený/pacient je vystavený riziku mozgovej príhody/krvnej zrazeniny a iných komplikácií.
- Eliquis pomáha riediť krv. To však môže zvýšiť riziko krvácania.
- Prejavy a príznaky krvácania zahŕňajú tvorbu modrín a krvácanie pod kožou, dechtové sfarbenie stolice, krv v moči, krvácanie z nosa, závrat, únavu, bledosť alebo slabosť, náhlu závažnú bolesť hlavy, vykašliavanie krvi alebo vracanie krvi.
- Ak sa krvácanie samo nezastaví, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**
- Ak vy potrebujete/pacient potrebuje operáciu alebo akýkoľvek invazívny zákrok, informujte lekára, že vy užívate/pacient užíva Eliquis.

{MMM YYYY}

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Eliquis (apixabán) je perorálne antikoagulans, ktoré pôsobí priamou selektívnou inhibíciou faktora Xa.
- Eliquis môže zvyšovať riziko krvácania. V prípade závažných krvácaných príhod sa má liečba okamžite zastaviť.
- Liečba Eliquisom si nevyžaduje rutinné sledovanie expozície. Kalibrované kvantitatívne stanovenie anti-faktora Xa môže byť prospešné vo výnimočných situáciách, napr. pri predávkovaní alebo urgentnom chirurgickom zákroku (protrombínový čas (PT), medzinárodný normalizovaný pomer (INR) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) sa neodporúčajú sledovať) - pozri SPC.
- Pre dospelých je k dispozícii účinná látka na zvrátenie účinku apixabánu pôsobiaceho proti faktoru Xa, avšak jej bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené u pediatrických pacientov (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre andexanet alfa).

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Eliquis 2,5 mg filmom obalené tablety apixabán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eliquis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Eliquis
3. Ako užívať Eliquis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eliquis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eliquis a na čo sa používa

Eliquis obsahuje liečivo apixabán a patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antikoagulanciá. Tento liek pomáha zabrániť tvorbe zrazenín blokováním faktora Xa, ktorý je dôležitou súčasťou zrážania krvi.

Eliquis sa používa u dospelých:

- na prevenciu tvorby krvných zrazenín (trombózy hlbokých žíl [DVT]) po operácii na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu. Po operácii bedrového alebo kolenného kĺbu môžete mať zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín v žilách nôh. Môže to spôsobiť opuchnutie nôh s bolesťou alebo bez bolesti. Ak krvná zrazenina prejde z nôh do pľúc, môže zablokovať tok krvi a spôsobiť dýchavičnosť s bolesťou na hrudi alebo bez bolesti. Tento stav (pľúcna embólia) môže ohroziť život a vyžaduje si bezodkladnú zdravotnícku pomoc.
- na prevenciu tvorby krvnej zrazeniny v srdci u pacientov s nepravidelným srdcovým rytmom (fibrilácia predsiení) a s minimálne jedným ďalším rizikovým faktorom. Krvné zrazeniny sa môžu odtrhnúť a putovať do mozgu a spôsobiť mozgovú príhodu alebo do iných orgánov a zabraňovať normálnemu prietoku krvi do tohto orgánu (tiež známe ako systémová embólia). Mozgová príhoda môže byť život ohrozujúca a vyžaduje okamžitú pozornosť lekára.
- na liečbu krvných zrazenín v žilách nôh (hlboká žilová trombóza) a v krvných cievach pľúc (pľúcna embólia) a na prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v krvných cievach v nohách a/alebo pľúcach.

Eliquis sa používa u detí vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov na liečbu krvných zrazenín a na prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách alebo v krvných cievach pľúc.

Pre odporúčanú dávku zodpovedajúcu telesnej hmotnosti, pozri časť 3.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Eliquis

Neužívajte Eliquis, ak

- **ste alergický** na apixabán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- **nadmerne krvácate**;
- máte **ochorenie orgánu** tela, ktoré zvyšuje riziko závažného krvácania (ako je **aktívny alebo nedávny vred** v žalúdku alebo čreve, **nedávne krvácanie v mozgu**);
- máte **ochorenie pečene**, ktoré vedie k zvýšenému riziku krvácania (pečeňová koagulopatia);
- **užívate lieky na prevenciu zrážania krvi** (napr. warfarín, rivaroxabán, dabigatrán alebo heparín), netýka sa to prípadov zmeny antikoagulačnej liečby, keď máte zavedenú kanylu (hadičku) do žily alebo tepny a touto hadičkou dostávate heparín aby zostala priechodná, alebo ak máte zavedenú hadičku do krvnej cievy (katetrizačná ablácia) na liečbu nepravidelného srdcového tepu (arytmie).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať tento liek, ak sa vás týka čokoľvek z nasledovného:

- **zvýšené riziko krvácania**, ako napríklad:
 - **poruchy krvácania**, vrátane stavov, ktoré majú za následok zníženú aktivitu krvných doštičiek;
 - **veľmi vysoký krvný tlak**, ktorý nie je zvládnutý liečbou;
 - máte viac ako 75 rokov;
 - vážite 60 kg alebo menej;
- **ťažké ochorenie obličiek, alebo ak ste dialyzovaný**;
- **problémy s pečeňou v súčasnosti alebo v minulosti**;
Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov s prejavmi zmenenej funkcie pečene.
- **ak ste mali zavedenú hadičku (katéter), alebo vám podali injekciu do chrbtice** (kvôli anestézii alebo zmierneniu bolesti), váš lekár vám povie, aby ste užili tento liek 5 alebo viac hodín po vytiahnutí katétra;
- ak máte **náhradu srdcovej chlopne**;
- ak váš lekár určí, že váš krvný tlak nie je stabilný alebo na odstránenie krvnej zrazeniny z vašich pľúc je naplánovaná iná liečba alebo chirurgický výkon.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Eliquisu

- ak viete, že máte ochorenie nazývané antifosfolipidový syndróm (porucha imunitného systému, ktorá spôsobuje zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín), obráťte sa na svojho lekára, ktorý rozhodne, či je potrebné zmeniť liečbu.

Ak potrebujete podstúpiť chirurgický zákrok alebo procedúru, ktorá môže spôsobiť krvácanie, váš lekár vás môže požiadať, aby ste prechodne na krátky čas prestali užívať tento liek. Ak si nie ste istý, či procedúra môže spôsobiť krvácanie, spýtajte sa svojho lekára.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa neodporúča u detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg.

Iné lieky a Eliquis

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Niektoré lieky môžu zvýšiť účinok Eliquisu a niektoré znížiť jeho účinok. Váš lekár rozhodne o tom, či sa máte liečiť Eliquisom, keď užívate takéto lieky a ako starostlivo bude potrebné sledovať váš zdravotný stav.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť účinok Eliquisu a zvýšiť riziko neželaného krvácania:

- niektoré **lieky na plesňové infekcie** (napr. ketokonazol atď.);
- niektoré **lieky proti vírusu HIV/AIDS** (napr. ritonavir);

- **iné lieky, ktoré znižujú zrážavosť krvi** (napr. enoxaparín atď.);
- **lieky proti zápalom alebo na zmiernenie bolesti** (napr. kyselina acetylsalicylová alebo naproxén). Ak užívate kyselinu acetylsalicylovú a máte viac ako 75 rokov, môžete mať zvýšené riziko krvácania;
- **lieky na vysoký krvný tlak alebo na problémy so srdcom** (napr. diltiazem);
- **lieky na liečbu depresie** nazývané **selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu** alebo **inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu**.

Nasledujúce lieky môžu znížiť schopnosť Eliquisu zabrániť tvorbe krvných zrazenín:

- **lieky na liečbu epilepsie alebo zabránenie záchvatom** (napr. fenytoín atď.);
- **ľubovník bodkovaný** (rastlinný prípravok používaný proti depresii);
- **lieky na liečbu tuberkulózy alebo iných infekcií** (napr. rifampicín).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

Účinky Eliquisu na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe. Ak ste tehotná, nemáte tento liek užívať. Ak otehotníte počas užívania tohto lieku, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**.

Nie je známe, či Eliquis prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte, predtým ako začnete užívať Eliquis sa poraďte so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Poradia vám, či máte prestať dojčiť alebo prestať/nezačať užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U Eliquisu sa nepreukázalo, že by zhoršoval vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Eliquis

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Dávka

Tabletu prehltajte a zapite vodou. Eliquis sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pokúste sa užívať tablety každý deň v rovnakom čase, aby sa dosiahol čo najlepší účinok liečby.

Ak máte ťažkosti s prehĺtaním celých tabliet, váš lekár vám povie o iných spôsoboch užitia Eliquisu. Tabletu môžete rozdrviť a rozmiešať vo vode, 5 % roztoku glukózy vo vode, jablkovom džúse alebo jablkovom pyré tesne predtým, ako ju užijete.

Pokyny na rozdrvenie:

- Rozdrvte tablety pomocou tlčička a mažiara.
- Opatrne preneste prášok do vhodnej nádoby a rozmiešajte ho v malom množstve, napr. 30 ml (2 polievkové lyžice) vody alebo jednej z tekutín spomenutých vyššie a pripravte zmes.
- Zmes vypite.
- Tlčičik a mažiar, ktoré ste použili na rozdrvenie tablety, a aj nádobu opláchnite malým množstvom vody alebo jednou z uvedených tekutín (napr. 30 ml) a tiež vypite.

Ak je to potrebné, váš lekár vám môže tiež podať rozdrvenú tabletu rozmiešanú v 60 ml vody alebo 5 % roztoku glukózy vo vode nazogastrickou hadičkou.

Užívajte Eliquis podľa odporúčania v nasledujúcich prípadoch:

Na prevenciu tvorby krvných zrazenín po operáciách na nahradenie bedrového kĺbu alebo kolenného kĺbu.

Odporúčaná dávka je jedna tableta Eliquisu 2,5 mg dvakrát denne. Napríklad jedna tableta ráno a jedna tableta večer.

Prvú tabletu užite 12 až 24 hodín po operácii.

Ak ste podstúpili veľkú operáciu **bedrového kĺbu**, budete užívať tablety zvyčajne počas 32 až 38 dní.

Ak ste podstúpili veľkú operáciu **kolena**, budete užívať tablety zvyčajne počas 10 až 14 dní.

Na prevenciu tvorby krvných zrazenín v srdci u pacientov s nepravidelným srdcovým rytmom a s minimálne jedným ďalším rizikovým faktorom.

Odporúčaná dávka je jedna tableta Eliquisu **5 mg** dvakrát denne.

Odporúčaná dávka je jedna tableta Eliquisu **2,5 mg** dvakrát denne, ak:

- máte **závažne zníženú funkciu obličiek**;
- **sa vás týkajú dve alebo viac z nasledovného:**
 - vaše výsledky krvných testov naznačujú slabú funkciu obličiek (hodnota sérového kreatinínu je 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) alebo väčšia);
 - máte 80 rokov alebo viac;
 - vaša hmotnosť je 60 kg alebo menej.

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne, napríklad jedna tableta ráno a jedna tableta večer.

Váš lekár rozhodne, ako dlho budete musieť pokračovať v liečbe.

Na liečbu krvných zrazenín v žilách nôh a krvných zrazenín v krvných cievach pľúc

Odporúčaná dávka sú **dve tablety** Eliquisu **5 mg** dvakrát denne počas prvých 7 dní, napríklad dve tablety ráno a dve tablety večer.

Odporúčaná dávka po 7 dňoch je **jedna tableta** Eliquisu **5 mg** dvakrát denne, napríklad jedna tableta ráno a jedna tableta večer.

Na prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín po dokončení 6-mesačnej liečby

Odporúčaná dávka je jedna tableta Eliquisu **2,5 mg** dvakrát denne, napríklad jedna tableta ráno a jedna tableta večer.

Váš lekár rozhodne, ako dlho budete musieť pokračovať v liečbe.

Používanie u detí a dospelých

Na liečbu krvných zrazenín a na prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách alebo v krvných cievach pľúc.

Vždy užívajte alebo podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár dieťaťa alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Pokúste sa užívať alebo podávať dávku každý deň v rovnakom čase, aby sa dosiahol čo najlepší účinok liečby.

Dávka Eliquisu závisí od telesnej hmotnosti a vypočíta ju lekár.

Odporúčaná dávka pre deti a dospelých s hmotnosťou aspoň 35 kg sú **štyri tablety** Eliquisu **2,5 mg** dvakrát denne počas prvých 7 dní. Napríklad štyri ráno a štyri večer.

Po 7 dňoch je odporúčaná dávka **dve tablety** Eliquisu **2,5 mg** dvakrát denne. Napríklad dve ráno a dve večer.

Pre rodičov alebo opatrovateľov: dohliadnite na dieťa, aby sa zaistilo užitie úplnej dávky.

Je dôležité absolvovať plánované návštevy u lekára, pretože môže byť potrebné upraviť dávku podľa zmeny hmotnosti.

Váš lekár môže zmeniť vašu antikoagulačnú liečbu nasledovne:

- *Zmena z Eliquisu na antikoagulanciá*
Prestaňte užívať Eliquis. Začnite liečbu antikoagulanciami (napríklad heparínom) v tom čase, kedy by ste užili ďalšiu tabletu.
- *Zmena z antikoagulancií na Eliquis*
Prestaňte užívať antikoagulanciá. Začnite liečbu Eliquisom v tom čase, kedy by ste mali mať ďalšiu dávku antikoagulancia, potom pokračujte ako zvyčajne.
- *Zmena z liečby antikoagulanciom obsahujúcim antagonistu vitamínu K (napr. warfarín) na Eliquis*
Prestaňte užívať liek obsahujúci antagonistu vitamínu K. Váš lekár musí urobiť vyšetrenie krvi a povie vám, kedy máte začať užívať Eliquis.
- *Zmena z Eliquisu na antikoagulačnú liečbu obsahujúcu antagonistu vitamínu K (napr. warfarín).*
Ak vám váš lekár povedal, že musíte začať užívať liek obsahujúci antagonistu vitamínu K, pokračujte v užívaní Eliquisu aspoň 2 dni po vašej prvej dávke lieku obsahujúceho antagonistu vitamínu K. Váš lekár musí urobiť vyšetrenie krvi a povie vám, kedy máte prestať užívať Eliquis.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

Ak je potrebné upraviť váš nepravidelný srdcový tep na normálny postupom, ktorý sa nazýva kardioverzia, užívajte tento liek tak, ako vám povie váš lekár, aby ste predišli vytvoreniu krvných zrazenín v cievach mozgu a v iných cievach v tele.

Ak užijete viac Eliquisu, ako máte

Ak ste užili vyššiu ako predpísanú dávku tohto lieku, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**. Vezmite si so sebou obal z liekov, aj keď je už prázdny.

Ak užijete viac Eliquisu ako je odporúčaná dávka, môžete mať zvýšené riziko krvácania. Ak sa objaví krvácanie, možno bude potrebná operácia, transfúzia alebo iné liečby, ktoré môžu zvrátiť účinok pôsobiaci proti faktoru Xa.

Ak zabudnete užiť Eliquis

- Ak zabudnete užiť rannú dávku, užite ju ihneď ako si na to spomeniete a môžete ju užiť spolu s večernou dávkou.
- Ak zabudnete užiť večernú dávku, môžete ju užiť len v ten istý večer. Nasledujúce ráno neužívajte dve dávky, ale pokračujte podľa dávkovacej schémy dvakrát denne v súlade s odporúčaním.

Ak si nie ste istý, čo máte urobiť alebo ste vynechali viac ako jednu dávku, opýtajte sa vášho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

Ak prestanete užívať Eliquis

Neprestaňte užívať tento liek, ak sa najprv neporadíte so svojim lekárom, pretože riziko tvorby krvnej zrazeniny by mohlo byť vyššie, ak ukončíte liečbu príliš skoro.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Eliquis sa môže podávať na tri rozdielne ochorenia. Známe vedľajšie účinky a to, ako často sa vyskytujú pri každom z týchto ochorení, sa môže odlišovať, a sú uvedené pre každé ochorenie samostatne nižšie. Pre tieto ochorenia je vo všeobecnosti najčastejším vedľajším účinkom tohto lieku krvácanie, ktoré môže byť potenciálne život ohrozujúce a vyžaduje okamžitú pozornosť lekára.

Ak užívate Eliquis na prevenciu tvorby krvných zrazenín po operáciách bedrového alebo kolenného kĺbu, známymi vedľajšími účinkami sú:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Anémia, ktorá môže spôsobovať únavu alebo bledosť;
- Krvácanie vrátane:
 - tvorby modrín a opuchov;
- Nauzea (pocit nevoľnosti).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Znížené množstvo krvných doštičiek v krvi (ktoré môže ovplyvniť zrážavosť);
- Krvácanie:
 - vyskytujúce sa po operácii, vrátane tvorby modrín a opuchov, krvácanie alebo presakovanie tekutiny z chirurgickej rany/rezu (sekrécia z rany) alebo z miesta injekcie;
 - v žalúdku, črevách alebo svetlá/červená krv v stolici;
 - krv v moči;
 - z nosa;
 - z pošvy;
- Nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť, že sa cítite na odpadnutie alebo máte zrýchlený tep;
- Krvné testy môžu ukázať:
 - neobvyklú funkciu pečene;
 - zvýšenie hladín niektorých pečenevých enzýmov;
 - zvýšenie hladiny bilirubínu, ktorý je produktom rozpadu červených krviniek, čo môže spôsobovať žltnutie kože a očí;
- Svrbenie.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Alergické reakcie (precitlivenosť), ktoré môžu spôsobiť: opuch tváre, pier, úst, jazyka a/alebo hrdla a ťažkosti s dýchaním. Ak sa u vás objaví niektorý z týchto príznakov, **ihneď sa spojte so svojím lekárom.**
- Krvácanie:
 - do svalov;
 - do očí;
 - z ďasien a krv v slinách pri kašli;
 - z konečníka;
- Vypadávanie vlasov.

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Krvácanie:
 - do mozgu alebo chrbtice;
 - do pľúc alebo hrdla;
 - v ústach;
 - do brucha alebo priestoru za brušnou dutinou;
 - z hemoroidu;
 - testy ukazujúce prítomnosť krvi v stolici alebo moči;
- Kožná vyrážka, ktorá môže byť vo forme pľuzgierov a vyzeráť ako malé terčíky (tmavé škvrny v strede obklopené svetlejšou plochou s tmavým prstencom na okraji) (multiformný erytém);
- Zápal ciev (vaskulitída), ktorý môže spôsobiť kožnú vyrážku alebo bodové ploché červené okrúhle škvrny pod povrchom kože alebo tvorbu modrín;

- Krvácanie do obličiek, niekedy s prítomnosťou krvi v moči, čo vedie k neschopnosti obličiek správne fungovať (nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami).

Ak užívate Eliquis na prevenciu tvorby krvnej zrazeniny v srdci u pacientov s nepravidelným srdcovým rytmom a s minimálne jedným ďalším rizikovým faktorom, známymi vedľajšími účinkami sú:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vrátane:
 - do očí;
 - v žalúdku alebo črevách;
 - z konečníka;
 - krvi v moči;
 - z nosa;
 - z ďasien;
 - tvorby modrín a opuchov;
- Anémia, ktorá môže spôsobovať únavu alebo bledosť;
- Nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť, že sa cítite na odpadnutie alebo máte zrýchlený tep;
- Nauzea (pocit nevoľnosti);
- Krvné testy môžu ukázať:
 - zvýšenú gamma-glutamyltransferázu (GGT).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Krvácanie:
 - do mozgu alebo chrbtice;
 - v ústach alebo krv v slinách pri kašli;
 - do brucha alebo z pošvy;
 - svetlá/červená krv v stolici;
 - krvácanie vyskytujúce sa po operácii, vrátane tvorby modrín a opuchov, krvácanie alebo presakovanie tekutiny z chirurgickej rany/rezu (sekrécia z rany) alebo z miesta injekcie;
 - z hemoroidu;
 - testy ukazujúce prítomnosť krvi v stolici alebo moči;
- Znížené množstvo krvných doštičiek v krvi (ktoré môže ovplyvniť zrážavosť krvi);
- Krvné testy môžu ukázať:
 - neobvyklú funkciu pečene;
 - zvýšenie hladín niektorých pečeňových enzýmov;
 - zvýšenie hladiny bilirubínu, ktorý je produktom rozpadu červených krviniek, čo môže spôsobovať žltnutie kože a očí;
- Kožná vyrážka;
- Svrbenie;
- Vypadávanie vlasov;
- Alergické reakcie (precitlivenosť), ktoré môžu spôsobiť: opuch tváre, pier, úst, jazyka a/alebo hrdla a ťažkosti s dýchaním. Ak sa u vás objaví niektorý z týchto príznakov, **ihneď sa spojte so svojim lekárom.**

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Krvácanie:

- do pľúc alebo hrdla;
- do priestoru za brušnou dutinou;
- do svalu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- Kožná vyrážka, ktorá môže byť vo forme pľuzgierov a vyzeráť ako malé terčiky (tmavé škvrny v strede obklopené svetlejšou plochou s tmavým prstencom na okraji) (multiformný erytém).

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Zápal ciev (vaskulitída), ktorý môže spôsobiť kožnú vyrážku alebo bodové ploché červené okrúhle škvrny pod povrchom kože alebo tvorbu modrín,
- Krvácanie do obličiek, niekedy s prítomnosťou krvi v moči, čo vedie k neschopnosti obličiek správne fungovať (nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami).

Ak užívate Eliquis na liečbu alebo prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách nôh a krvných zrazenín v krvných cievach pľúc, známymi vedľajšími účinkami sú:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vrátane:
 - z nosa;
 - z ďasien;
 - krvi v moči;
 - tvorby modrín a opuchu;
 - v žalúdku, črevách alebo z konečníka;
 - v ústach;
 - z pošvy;
- Anémia, ktorá môže spôsobovať únavu alebo bledosť;
- Znížené množstvo krvných doštičiek v krvi (ktoré môže ovplyvniť zrážanlivosť krvi);
- Nauzea (pocit nevoľnosti);
- Kožná vyrážka;
- Krvné testy môžu ukázať:
 - zvýšenú gamma-glutamyltransferázu (GGT) alebo alanínaminotransferázu (ALT).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť, že sa cítite na odpadnutie alebo máte zrýchlený tep
- Krvácanie:
 - do očí;
 - v ústach alebo krv v slinách pri kašli;
 - svetlá/červená krv v stolici;
 - vyšetrenia, ktoré dokazujú prítomnosť krvi v stolici alebo v moči;
 - krvácanie vyskytujúce sa po operácii, vrátane tvorby modrín a opuchov, krvácanie alebo presakovanie tekutiny z chirurgickej rany/rezu (sekrécia z rany) alebo z miesta injekcie;
 - z hemoroidu;
 - do svalu;
- Svrbenie;
- Vypadávanie vlasov;
- Alergické reakcie (precitlivenosť), ktoré môžu spôsobiť: opuch tváre, pier, úst, jazyka a/alebo hrdla a ťažkosti s dýchaním. Ak sa u vás objaví niektorý z týchto príznakov, **ihneď sa spojte so svojím lekárom.**
- Krvné testy môžu ukázať:
 - neobvyklú funkciu pečene;
 - zvýšenie hladín niektorých pečenevých enzýmov;
 - zvýšenie hladiny bilirubínu, ktorý je produktom rozpadu červených krviniek, čo môže spôsobovať žltnutie kože a očí.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Krvácanie:
 - do mozgu alebo chrbtice;
 - do pľúc.

Neznáme (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Krvácanie:
 - do brucha alebo priestoru za brušnou dutinou.
- Kožná vyrážka, ktorá môže byť vo forme pľuzgierov a vyzeráť ako malé terčiky (tmavé škvrny v strede obklopené svetlejšou plochou s tmavým prstencom na okraji) (multiformný erytém).

- Zápal ciev (vaskulitída), ktorý môže spôsobiť kožnú vyrážku alebo bodové ploché červené okružle škvrny pod povrchom kože alebo tvorbu modrín.
- Krvácanie do obličiek, niekedy s prítomnosťou krvi v moči, čo vedie k neschopnosti obličiek správne fungovať (nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Okamžite povedzte lekárovi dieťaťu, ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

- alergické reakcie (precitlivenosť), ktoré môžu spôsobiť: opuch tváre, pier, úst, jazyka a/alebo hrdla a ťažkosti s dýchaním. Frekvencia týchto vedľajších účinkov je častá (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb).

Vo všeobecnosti boli vedľajšie účinky pozorované u detí a dospievajúcich liečených Eliquisom podobného typu ako vedľajšie účinky pozorované u dospelých, pričom primárne boli len mierne až stredne závažné. Vedľajšími účinkami, ktoré boli častejšie pozorované u detí a dospievajúcich, boli krvácanie z nosa a neobvyklé krvácanie z pošvy.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vrátane:
 - z pošvy;
 - z nosa.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vrátane:
 - z ďasien;
 - krvi v moči;
 - tvorby modrín a opuchov;
 - z čreva alebo konečníka;
 - svetlej/červenej krvi v stolici;
 - krvácanie vyskytujúce sa po operácii, vrátane tvorby modrín a opuchov, krvácanie alebo presakovanie tekutiny z chirurgickej rany/rezu (sekrécia z rany) alebo z miesta injekcie.
- Vypadávanie vlasov
- Anémia, ktorá môže spôsobovať únavu alebo bledosť
- Znížené množstvo krvných doštičiek v krvi dieťaťa (ktoré môže ovplyvniť zrážanlivosť krvi)
- Nauzea (pocit nevoľnosti)
- Kožná vyrážka
- Svrbenie
- Nízky krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa dieťa cíti na odpadnutie alebo má zrýchlený tep
- Krvné testy môžu ukázať:
 - neobvyklú funkciu pečene;
 - zvýšenie hladín niektorých pečeňových enzýmov;
 - zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy (ALT).

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Krvácanie:
 - do brucha alebo do priestoru za brušnou dutinou;
 - do žalúdka;
 - do očí;
 - do úst;
 - z hemoroidu;
 - v ústach alebo krv v slinách pri kašli;
 - do mozgu alebo miechového kanála;
 - do pľúc;
 - do svalů.
- Kožná vyrážka, ktorá môže byť vo forme pľuzgierov a vyzeráť ako malé terčiky (tmavé škvrny v strede obklopené svetlejšou plochou s tmavým prstencom na okraji) (multiformný erytém).

- Zápal krvných ciev (vaskulitída), ktorý môže spôsobiť kožnú vyrážku alebo bodové ploché červené okrúhle škvrny pod povrchom kože alebo tvorbu modrín.
- Krvné testy môžu ukázať:
 - zvýšenú hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT);
 - testy dokazujúce krv v stolici alebo v moči.
- Krvácanie do obličiek, niekedy s prítomnosťou krvi v moči, čo vedie k neschopnosti obličiek správne fungovať (nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eliquis

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eliquis obsahuje

- Liečivo je apixabán. Každá tableta obsahuje 2,5 mg apixabánu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: **laktóza** (pozri časť 2 „Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), laurylsíran sodný, stearát horečnatý (E 470b);
 - Filmový obal: **monohydrát laktózy** (pozri časť 2 „Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), triacetín, žltý oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Eliquis a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú žlté okrúhle (priemer 6 mm) a označené „893“ na jednej strane a „2½“ na druhej strane.

- Dodávajú sa v blistroch v škatuľkách po 10, 20, 60, 168 a 200 filmom obalených tablet.
- K dispozícii sú aj perforované blistre s oddelenými jednotlivými dávkami v škatuľkách po 60x1 a 100x1 filmom obalených tablet pre nemocnice.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Karta pacienta: informácie týkajúce sa zaobchádzania s kartou

Vo vnútri balenia lieku Eliquis nájdete spolu s písomnou informáciou pre používateľa aj kartu pacienta, alebo váš lekár vám môže dať podobnú kartu.

Táto karta pacienta obsahuje informácie, ktoré budú pre vás užitočné a upozornia pre ostatných lekárov, že užívate Eliquis. **Túto kartu noste vždy so sebou.**

1. Vezmite si kartu.
2. Podľa potreby si vyberte jazyk (uľahčia to dierkované hrany).
3. Vyplňte nasledujúce časti alebo o to požiadajte svojho lekára:
 - Meno:
 - Dátum narodenia:
 - Indikácia:
 - Dávka:mg dvakrát denne
 - Meno lekára:
 - Telefónne číslo lekára:
4. Kartu poskladajte a noste ju vždy so sebou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Taliansko

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Eliquis 5 mg filmom obalené tablety apixabán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eliquis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Eliquis
3. Ako užívať Eliquis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eliquis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eliquis a na čo sa používa

Eliquis obsahuje liečivo apexabán a patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antikoagulanciá. Tento liek pomáha zabrániť tvorbe zrazenín blokováním faktora Xa, ktorý je dôležitou súčasťou zrážania krvi.

Eliquis sa používa u dospelých:

- na prevenciu tvorby krvnej zrazeniny v srdci u pacientov s nepravidelným srdcovým rytmom (fibrilácia predsieni) a s minimálne jedným ďalším rizikovým faktorom. Krvné zrazeniny sa môžu odtrhnúť a putovať do mozgu a spôsobiť mozgovú príhodu alebo do iných orgánov a zabráňovať normálnemu prietoku krvi do tohto orgánu (tiež známe ako systémová embólia). Mozgová príhoda môže byť život ohrozujúca a vyžaduje okamžitú pozornosť lekára.
- na liečbu krvných zrazenín v žilách nôh (hlboká žilová trombóza) a v krvných cievach pľúc (pľúcna embólia) a na prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v krvných cievach v nohách a/alebo pľúcach.

Eliquis sa používa u detí vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov na liečbu krvných zrazenín a na prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách alebo v krvných cievach pľúc.

Pre odporúčanú dávku zodpovedajúcu telesnej hmotnosti, pozri časť 3.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Eliquis

Neužívajte Eliquis, ak

- **ste alergický** na apexabán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- **nadmerne krvácate**;
- máte **ochorenie orgánu** tela, ktoré zvyšuje riziko závažného krvácania (ako je **aktívny alebo nedávny vred** v žalúdku alebo čreve, **nedávne krvácanie v mozgu**);
- máte **ochorenie pečene**, ktoré vedie k zvýšenému riziku krvácania (pečeňová koagulopatia);
- **užívate lieky na prevenciu zrážania krvi** (napr. warfarín, rivaroxabán, dabigatrán alebo heparín), netýka sa to prípadov zmeny antikoagulačnej liečby, keď máte zavedenú kanylu

(hadičku) do žily alebo tepny a touto hadičkou dostávate heparín aby zostala priechodná, alebo ak máte zavedenú hadičku do krvnej cievy (katetrizačná ablácia) na liečbu nepravidelného srdcového tepu (arytmie).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať tento liek, ak sa vás týka čokoľvek z nasledovného:

zvýšené riziko krvácania, ako napríklad:

- **poruchy krvácania**, vrátane stavov, ktoré majú za následok zníženú aktivitu krvných doštičiek;
- **veľmi vysoký krvný tlak**, ktorý nie je zvládnutý liečbou;
- máte viac ako 75 rokov;
- vážite 60 kg alebo menej;
- **t ťažké ochorenie obličiek alebo ak ste dialyzovaný;**
- **problémy s pečeňou v súčasnosti alebo v minulosti;**
- Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov s prejavmi zmenenej funkcie pečene.
- **ak ste mali zavedenú hadičku (katéter), alebo vám podali injekciu do chrbtice** (kvôli anestézii alebo zmierneniu bolesti), váš lekár vám povie, aby ste užili tento liek 5 alebo viac hodín po vytiahnutí katétra;
- ak máte **náhradu srdcovej chlopne**;
- ak váš lekár určí, že váš krvný tlak nie je stabilný, alebo na odstránenie krvnej zrazeniny z vašich pľúc je naplánovaná iná liečba alebo chirurgický výkon.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Eliquisu

- ak viete, že máte ochorenie nazývané antifosfolipidový syndróm (porucha imunitného systému, ktorá spôsobuje zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín), obráťte sa na svojho lekára, ktorý rozhodne, či je potrebné zmeniť liečbu.

Ak potrebujete podstúpiť chirurgický zákrok alebo procedúru, ktorá môže spôsobiť krvácanie, váš lekár vás môže požiadať, aby ste prechodne na krátky čas prestali užívať tento liek. Ak si nie ste istý, či procedúra môže spôsobiť krvácanie, spýtajte sa svojho lekára.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa neodporúča u detí a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg.

Iné lieky a Eliquis

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Niektoré lieky môžu zvýšiť účinok Eliquisu a niektoré znížiť jeho účinok. Váš lekár rozhodne o tom, či sa máte liečiť Eliquisom, keď užívate takéto lieky a ako starostlivo bude potrebné sledovať váš zdravotný stav.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť účinok Eliquisu a zvýšiť riziko neželaného krvácania:

- niektoré **lieky na plesňové infekcie** (napr. ketokonazol atď.);
- niektoré **lieky proti vírusu HIV/AIDS** (napr. ritonavir);
- iné **lieky, ktoré znižujú zrážavosť krvi** (napr. enoxaparín atď.);
- **lieky proti zápalom alebo na zmiernenie bolesti** (napr. kyselina acetylsalicylová alebo naproxén). Ak užívate kyselinu acetylsalicylovú a máte viac ako 75 rokov, môžete mať zvýšené riziko krvácania;
- **lieky na vysoký krvný tlak alebo na problémy so srdcom** (napr. diltiazem);
- **lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu.**

Nasledujúce lieky môžu znížiť schopnosť Eliquisu zabrániť tvorbe krvných zrazenín:

- **lieky na liečbu epilepsie alebo zabránenie záchvatom** (napr. fenytoín atď.);
- **ľubovník bodkovaný** (rastlinný prípravok používaný proti depresii);

- **lieky na liečbu tuberkulózy alebo iných infekcií** (napr. rifampicín).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

Účinky Eliquisu na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe. Ak ste tehotná, nemáte tento liek užívať. Ak otehotníte počas užívania tohto lieku, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**.

Nie je známe, či Eliquis prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte, predtým ako začnete užívať Eliquis, sa poraďte so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Poradia vám, či máte prestať dojčiť alebo prestať/nezačať užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U Eliquisu sa nepreukázalo, že by zhoršoval vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Eliquis

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Dávka

Tabletu prehltnite a zapite vodou. Eliquis sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pokúste sa užívať tablety každý deň v rovnakom čase, aby sa dosiahol čo najlepší účinok liečby.

Ak máte ťažkosti s prehĺtaním celých tabliet, váš lekár vám povie o iných spôsoboch užitia Eliquisu. Tabletu môžete rozdrviť a rozmiešať vo vode, 5 % roztoku glukózy vo vode, jablkovom džúse alebo jablkovom pyré tesne predtým, ako ju užijete.

Pokyny na rozdrvenie:

- Rozdrvte tablety pomocou tlčička a mažiara.
- Opatrne preneste prášok do vhodnej nádoby a rozmiešajte ho v malom množstve, napr. 30 ml (2 polievkové lyžice) vody, alebo v jednej z tekutín spomenutých vyššie a pripravte zmes.
- Zmes vypite.
- Tlčičik a mažiar, ktoré ste použili na rozdrvenie tablety, a aj nádobu opláchnite malým množstvom vody alebo jednou z tekutín (napr. 30 ml) a tiež vypite.

Ak je to potrebné, váš lekár vám môže tiež podať rozdrvenú tabletu rozmiešanú v 60 ml vody alebo 5 % roztoku glukózy vo vode nazogastrickou hadičkou.

Užívajte Eliquis podľa odporúčania v nasledujúcich prípadoch:

Na prevenciu tvorby krvných zrazenín v srdci u pacientov s nepravidelným srdcovým rytmom a s minimálne jedným ďalším rizikovým faktorom.

Odporúčaná dávka je jedna tableta Eliquisu **5 mg** dvakrát denne.

Odporúčaná dávka je jedna tableta Eliquisu **2,5 mg** dvakrát denne, ak:

- máte **závažne zníženú funkciu obličiek**;
- **sa vás týkajú dve alebo viac z nasledovného**:
 - vaše výsledky krvných testov naznačujú slabú funkciu obličiek (hodnota sérového kreatinínu je 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) alebo väčšia);
 - máte 80 rokov alebo viac;
 - vaša hmotnosť je 60 kg alebo menej.

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne, napríklad jedna tableta ráno a jedna tableta večer. Váš lekár rozhodne, ako dlho budete musieť pokračovať v liečbe.

Na liečbu krvných zrazenín v žilách nôh a krvných zrazenín v krvných cievach pľúc

Odporúčaná dávka sú **dve tablety** Eliquisu **5 mg** dvakrát denne počas prvých 7 dní, napríklad dve tablety ráno a dve tablety večer.

Odporúčaná dávka po 7 dňoch je **jedna tableta** Eliquisu **5 mg** dvakrát denne, napríklad jedna tableta ráno a jedna tableta večer.

Na prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín po dokončení 6-mesačnej liečby

Odporúčaná dávka je jedna tableta Eliquisu **2,5 mg** dvakrát denne, napríklad jedna tableta ráno a jedna tableta večer.

Váš lekár rozhodne, ako dlho budete musieť pokračovať v liečbe.

Používanie u detí a dospelých

Na liečbu krvných zrazenín a na prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách alebo v krvných cievach pľúc.

Vždy užívajte alebo podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár dieťaťa alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Pokúste sa užívať alebo podávať dávku každý deň v rovnakom čase, aby sa dosiahol čo najlepší účinok liečby.

Dávka Eliquisu závisí od telesnej hmotnosti a vypočíta ju lekár.

Odporúčaná dávka pre deti a dospelých s hmotnosťou aspoň 35 kg sú **dve tablety** Eliquisu **5 mg** dvakrát denne počas prvých 7 dní. Napríklad dve ráno a dve večer.

Po 7 dňoch je odporúčaná dávka **jedna tableta** Eliquisu **5 mg** dvakrát denne. Napríklad jedna ráno a jedna večer.

Pre rodičov alebo opatrovateľov: dohliadnite na dieťa, aby sa zaistilo užitie úplnej dávky.

Je dôležité absolvovať plánované návštevy u lekára, pretože môže byť potrebné upraviť dávku podľa zmeny hmotnosti.

Váš lekár môže zmeniť vašu antikoagulačnú liečbu nasledovne:

- *Zmena z Eliquisu na antikoagulanciá*
Prestaňte užívať Eliquis. Začnite liečbu antikoagulanciami (napríklad heparínom) v tom čase, kedy by ste užili ďalšiu tabletu.
- *Zmena z antikoagulancií na Eliquis*
Prestaňte užívať antikoagulanciá. Začnite liečbu Eliquisom v tom čase, kedy by ste mali mať ďalšiu dávku antikoagulancia, potom pokračujte ako zvyčajne.

- *Zmena z liečby antikoagulanciom obsahujúcim antagonistu vitamínu K (napr. warfarín) na Eliquis*
Prestaňte užívať liek obsahujúci antagonistu vitamínu K. Váš lekár musí urobiť vyšetrenie krvi a povie vám, kedy máte začať užívať Eliquis.
- *Zmena z Eliquisu na antikoagulačnú liečbu obsahujúcu antagonistu vitamínu K (napr. warfarín).*
Ak vám váš lekár povedal, že musíte začať užívať liek obsahujúci antagonistu vitamínu K, pokračujte v užívaní Eliquisu aspoň 2 dni po vašej prvej dávke lieku obsahujúceho antagonistu vitamínu K. Váš lekár musí urobiť vyšetrenie krvi a povie vám, kedy máte prestať užívať Eliquis.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

Ak je potrebné upraviť váš nepravidelný srdcový tep na normálny postupom, ktorý sa nazýva kardioverzia, užívajte tento liek tak, ako vám povie váš lekár, aby ste predišli vytvoreniu krvných zrazenín v cievach mozgu a v iných cievach v tele.

Ak užijete viac Eliquisu, ako máte

Ak ste užili vyššiu ako predpísanú dávku tohto lieku, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**. Vezmite si so sebou obal z liekov, aj keď je už prázdny.

Ak užijete viac Eliquisu ako je odporúčaná dávka, môžete mať zvýšené riziko krvácania. Ak sa objaví krvácanie, možno bude potrebná operácia, transfúzia alebo iné liečby, ktoré môžu zvrátiť účinok pôsobiaci proti faktoru Xa.

Ak zabudnete užiť Eliquis

- Ak zabudnete užiť rannú dávku, užite ju ihneď ako si na to spomeniete a môžete ju užiť spolu s večernou dávkou.
- Ak zabudnete užiť večernú dávku, môžete ju užiť len v ten istý večer. Nasledujúce ráno neužívajte dve dávky, ale pokračujte podľa dávkovacej schémy dvakrát denne v súlade s odporúčaním.

Ak si nie ste istý, čo máte urobiť, alebo ste vynechali viac ako jednu dávku, opýtajte sa vášho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak prestanete užívať Eliquis

Neprestaňte užívať tento liek, ak sa najprv neporadíte so svojím lekárom, pretože riziko tvorby krvnej zrazeniny by mohlo byť vyššie, ak ukončíte liečbu príliš skoro.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pre tieto ochorenia je vo všeobecnosti najčastejším vedľajším účinkom tohto lieku krvácanie, ktoré môže byť potenciálne život ohrozujúce a vyžaduje okamžitú pozornosť lekára.

Ak užívate Eliquis na prevenciu tvorby krvných zrazenín v srdci u pacientov s nepravidelným srdcovým rytmom a minimálne jedným ďalším rizikovým faktorom, známymi vedľajšími účinkami sú:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vrátane:
 - do očí;
 - v žalúdku alebo črevách;

- z konečníka;
- krvi v moči;
- z nosa;
- z ďasien;
- tvorby modrín a opuchov;
- Anémia, ktorá môže spôsobovať únavu alebo bledosť;
- Nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť, že sa cítite na odpadnutie alebo máte zrýchlený tep;
- Nauzea (pocit nevoľnosti);
- Krvné testy môžu ukázať:
 - zvýšenú gamma-glutamyltransferázu (GGT).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Krvácanie:
 - do mozgu alebo chrbtice;
 - v ústach alebo krv v slinách pri kašli;
 - do brucha alebo z pošvy;
 - jasná/červená krv v stolici;
 - krvácanie vyskytujúce sa po operácii, vrátane tvorby modrín a opuchov, krvácanie alebo presakovanie tekutiny z chirurgickej rany/rezu (sekrécia z rany) alebo z miesta injekcie;
 - z hemoroidu;
 - testy ukazujúce prítomnosť krvi v stolici alebo moči;
- Znížené množstvo krvných doštičiek v krvi (ktoré môže ovplyvniť zrážavosť krvi);
- Krvné testy môžu ukázať:
 - neobvyklú funkciu pečene;
 - zvýšenie hladín niektorých pečenejých enzýmov;
 - zvýšenie hladiny bilirubínu, ktorý je produktom rozpadu červených krviniek, čo môže spôsobovať žltnutie kože a očí;
- Kožná vyrážka;
- Svrbenie;
- Vypadávanie vlasov;
- Alergické reakcie (precitlivenosť), ktoré môžu spôsobiť: opuch tváre, pier, úst, jazyka a/alebo hrdla a ťažkosti s dýchaním. Ak sa u vás objaví niektorý z týchto príznakov, **ihneď sa spojte so svojim lekárom.**

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Krvácanie:
 - do pľúc alebo hrdla;
 - do priestoru za brušnou dutinou;
 - do svalu.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- Kožná vyrážka, ktorá môže byť vo forme pľuzgierov a vyzeráť ako malé terčiky (tmavé škvrny v strede obklopené svetlejšou plochou s tmavým prstencom na okraji) (multiformný erytém).

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Zápal ciev (vaskulitída), ktorý môže spôsobiť kožnú vyrážku alebo bodové ploché červené okrúhle škvrny pod povrchom kože alebo tvorbu modrín.
- Krvácanie do obličiek, niekedy s prítomnosťou krvi v moči, čo vedie k neschopnosti obličiek správne fungovať (nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami).

Ak užívate Eliquis na liečbu alebo prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách nôh a krvných zrazenín v krvných cievach pľúc, známymi vedľajšími účinkami sú:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vrátane:
 - z nosa;
 - z ďasien;

- krvi v moči;
- tvorby modrín a opuchu;
- do žalúdka, čriev a z konečníka;
- z úst;
- z pošvy;
- Anémia, ktorá môže spôsobovať únavu alebo bledosť;
- Znížené množstvo krvných doštičiek v krvi (ktoré môže ovplyvniť zrážavosť krvi);
- Nauzea (pocit nevoľnosti);
- Kožná vyrážka;
- Krvné testy môžu ukázať:
 - zvýšenú gamma-glutamyltransferázu (GGT) alebo alanínaminotransferázu (ALT).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť, že sa cítite na odpadnutie alebo máte zrýchlený tep;
- Krvácanie:
 - do očí;
 - z úst alebo krv prítomná v slinách pri kašli;
 - svetlá/červená krv v stolici;
 - vyšetrenia, ktoré dokazujú prítomnosť krvi v stolici alebo v moči;
 - krvácanie vyskytujúce sa po operácii, vrátane tvorby modrín a opuchov, krvácanie alebo presakovanie tekutiny z chirurgickej rany/rezu (sekrécia z rany) alebo z miesta injekcie;
 - z hemoroidu;
 - do svalu;
- Svrbenie;
- Vypadávanie vlasov;
- Alergické reakcie (precitlivenosť), ktoré môžu spôsobiť: opuch tváre, pier, úst, jazyka a/alebo hrdla a ťažkosti s dýchaním. Ak sa u vás objaví niektorý z týchto príznakov, **ihneď sa spojte so svojim lekárom**;
- Krvné testy môžu ukázať:
 - neobvyklú funkciu pečene;
 - zvýšenie hladín niektorých pečenevých enzýmov;
 - zvýšenie hladiny bilirubínu, ktorý je produktom rozpadu červených krviniek, čo môže spôsobovať žltnutie kože a očí.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Krvácanie:
 - do mozgu alebo chrbtice;
 - do pľúc.

Neznáme (častotť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Krvácanie:
 - do brucha alebo priestoru za brušnou dutinou.
- Kožná vyrážka, ktorá môže byť vo forme pluzgierov a vyzeratť ako malé terčiky (tmavé škvrny v strede obklopené svetlejšou plochou s tmavým prstencom na okraji) (multiformný erytém).
- Zápal ciev (vaskulitída), ktorý môže spôsobiť kožnú vyrážku alebo bodové ploché červené okrúhle škvrny pod povrchom kože alebo tvorbu modrín.
- Krvácanie do obličiek, niekedy s prítomnosťou krvi v moči, čo vedie k neschopnosti obličiek správne fungovať (nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Okamžite povedzte lekárovi dieťatťa, ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

- alergické reakcie (precitlivenosť), ktoré môžu spôsobiť: opuch tváre, pier, úst, jazyka a/alebo hrdla a ťažkosti s dýchaním. Frekvencia týchto vedľajších účinkov je častá (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb).

Vo všeobecnosti boli vedľajšie účinky pozorované u detí a dospelých liečených Eliquisom podobného typu ako vedľajšie účinky pozorované u dospelých, pričom primárne boli len mierne až stredne závažné. Vedľajšími účinkami, ktoré boli častejšie pozorované u detí a dospelých, boli krvácanie z nosa a neobvyklé krvácanie z pošvy.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vrátane:
 - z pošvy;
 - z nosa.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vrátane:
 - z ďasien;
 - krvi v moči;
 - tvorby modrín a opuchov;
 - z čreva alebo konečníka;
 - svetlej/červenej krvi v stolici;
 - krvácanie vyskytujúce sa po operácii vrátane tvorby modrín a opuchov, krvácanie alebo presakovanie tekutiny z chirurgickej rany/rezu (sekrécia z rany) alebo z miesta injekcie.
- Vypadávanie vlasov
- Anémia, ktorá môže spôsobovať únavu alebo bledosť
- Znížené množstvo krvných doštičiek v krvi dieťaťa (ktoré môže ovplyvniť zrážanlivosť krvi)
- Nauzea (pocit nevoľnosti)
- Kožná vyrážka
- Svrbenie
- Nízky krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa dieťa cíti na odpadnutie alebo má zrýchlený tep
- Krvné testy môžu ukázať:
 - neobvyklú funkciu pečene;
 - zvýšenie hladín niektorých pečeňových enzýmov;
 - zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy (ALT).

Neznáme (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Krvácanie:
 - do brucha alebo do priestoru za brušnou dutinou;
 - do žalúdka;
 - do očí;
 - do úst;
 - z hemoroidu;
 - v ústach alebo krv v slinách pri kašli;
 - do mozgu alebo miechového kanála;
 - do pľúc;
 - do svalu.
- Kožná vyrážka, ktorá môže byť vo forme pl'uzgierov a vyzeráť ako malé terčiky (tmavé škvrny v strede obklopené svetlejšou plochou s tmavým prstencom na okraji) (multiformný erytém)
- Zápal krvných ciev (vaskulitída), ktorý môže spôsobiť kožnú vyrážku alebo bodové ploché červené okrúhle škvrny pod povrchom kože alebo tvorbu modrín
- Krvné testy môžu ukázať:
 - zvýšenú hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT);
 - testy dokazujúce krv v stolici alebo v moči.
- Krvácanie do obličiek, niekedy s prítomnosťou krvi v moči, čo vedie k neschopnosti obličiek správne fungovať (nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eliquis

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eliquis obsahuje

- Liečivo je apixabán. Každá tableta obsahuje 5 mg apixabánu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: **laktóza** (pozri časť 2 „Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), laurylsíran sodný, stearát horečnatý (E 470b);
 - Filmový obal: **monohydrát laktózy** (pozri časť 2 „Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), triacetín, červený oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Eliquis a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú ružové oválne (10 mm x 5 mm) a označené „894“ na jednej strane a „5“ na druhej strane.

- Dodávajú sa v blistroch v škatuľkách po 14, 20, 28, 56, 60, 168 a 200 filmom obalených tabliet.
- K dispozícii sú aj perforované blistre s oddelenými jednotlivými dávkami v škatuľkách po 100x1 filmom obalených tabliet pre nemocnice.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Karta pacienta: informácie týkajúce sa zaobchádzania s kartou

Vo vnútri balenia Eliquisu nájdete spolu s písomnou informáciou pre používateľa aj kartu pacienta, alebo váš lekár vám môže dať podobnú kartu.

Táto karta pacienta obsahuje informácie, ktoré budú pre vás užitočné a upozornia pre ostatných lekárov, že užívate Eliquis. **Túto kartu noste vždy so sebou.**

1. Vezmite si kartu.
2. Podľa potreby si vyberte jazyk (uľahčia to dierkované hrany).
3. Vyplňte nasledujúce časti alebo o to požiadajte svojho lekára:
 - Meno:
 - Dátum narodenia:
 - Indikácia:
 - Dávka:mg dvakrát denne
 - Meno lekára:

- Telefónne číslo lekára:
4. Kartu poskladajte a noste ju vždy so sebou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Taliansko

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľa

Eliquis 0,15 mg granulát v kapsulách na otváranie apixabán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Táto písomná informácia je napísaná pre pacientov („vy“) a rodiča alebo opatrovateľa, ktorý bude tento liek podávať dieťaťu.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eliquis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Eliquis
3. Ako podávať Eliquis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eliquis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eliquis a na čo sa používa

Eliquis obsahuje liečivo apixabán a patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antikoagulanciá. Tento liek pomáha zabrániť tvorbe zrazenín blokovaním faktora Xa, ktorý je dôležitou súčasťou zrážania krvi.

Eliquis sa používa u detí vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov na liečbu krvných zrazenín a na prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách alebo v krvných cievach pľúc.

Pre odporúčanú dávku zodpovedajúcu telesnej hmotnosti, pozri časť 3.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Eliquis

Nepodávajte Eliquis, ak

- **je dieťa alergické** na apixabán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- **dieťa nadmerne krváca;**
- má dieťa **ochorenie orgánu** tela, ktoré zvyšuje riziko závažného krvácania (ako je **aktívny alebo nedávny vred** v žalúdku alebo čreve, **nedávne krvácanie v mozgu**);
- má dieťa **ochorenie pečene**, ktoré vedie k zvýšenému riziku krvácania (pečeňová koagulopatia);
- **dieťa užíva lieky na prevenciu zrážania krvi** (napr. warfarín, rivaroxabán, dabigatrán alebo heparín), netýka sa to prípadov zmeny antikoagulačnej liečby, keď má zavedenú kanylu (hadičku) do žily alebo tepny a dieťa touto hadičkou dostáva heparín, aby zostala priechodná, alebo ak má zavedenú hadičku do krvnej cievy (katetrizačná ablácia) na liečbu nepravidelného srdcového tepu (arytmie).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako podáte tento liek, ak sa dieťaťa týka čokoľvek z nasledovného:

- **zvýšené riziko krvácania**, ako napríklad:
 - **poruchy krvácania**, vrátane stavov, ktoré majú za následok zníženú aktivitu krvných doštičiek;
 - **veľmi vysoký krvný tlak**, ktorý nie je zvládnutý liečbou;
- **ťažké ochorenie obličiek, alebo ak je dieťa dialyzované;**
- **problémy s pečeňou v súčasnosti alebo v minulosti;**
 - Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov s prejavmi zmenenej funkcie pečene.
- **ak malo zavedenú hadičku (katéter) alebo dostalo injekciu do chrbtice** (kvôli anestézii alebo zmierneniu bolesti), lekár dieťaťa vám povie, aby ste podali tento liek 5 alebo viac hodín po vytiahnutí katétra;
- **ak má dieťa náhradu srdcovej chlopne;**
- ak lekár dieťaťa určí, že krvný tlak dieťaťa nie je stabilný alebo na odstránenie krvnej zrazeniny z plúc dieťaťa je naplánovaná iná liečba alebo chirurgický výkon.

Buďte zvlášť opatrný pri Eliquise

- ak viete, že dieťa má ochorenie nazývané antifosfolipidový syndróm (porucha imunitného systému, ktorá spôsobuje zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín), obráťte sa na lekára dieťaťa, ktorý rozhodne, či je potrebné zmeniť liečbu.

Ak dieťa potrebuje podstúpiť chirurgický zákrok alebo procedúru, ktorá môže spôsobiť krvácanie, lekár dieťaťa vás môže požiadať, aby ste prechodne na krátky čas prestali podávať tento liek. Ak si nie ste istý, či procedúra môže spôsobiť krvácanie, spýtajte sa lekára dieťaťa.

Deti a dospievajúci

Eliquis granulát v kapsulách na otváranie sa majú používať u detí s hmotnosťou od 4 kg do 5 kg na liečbu krvných zrazenín a prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách. K dispozícii nie je dostatok informácií o jeho používaní u detí a dospievajúcich pre iné indikácie.

Iné lieky a Eliquis

Ak dieťa užíva, alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi dieťaťa, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Niektoré lieky môžu zvýšiť účinky Eliquisu a niektoré znížiť jeho účinok. Lekár dieťaťa rozhodne o tom, či sa dieťa má liečiť Eliquisom, keď užíva takéto lieky a ako starostlivo bude potrebné dieťa sledovať.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť účinok Eliquisu a zvýšiť pravdepodobnosť neželaného krvácania:

- niektoré **lieky na plesňové infekcie** (napr. ketokonazol atď.);
- niektoré **lieky proti vírusu HIV/AIDS** (napr. ritonavir);
- **iné lieky, ktoré znižujú zrážanlivosť krvi** (napr. enoxaparín atď.);
- **lieky proti zápalom alebo na zmiernenie bolesti** (napr. kyselina acetylsalicylová alebo naproxén);
- **lieky na vysoký krvný tlak alebo na problémy so srdcom** (napr. diltiazem);
- **lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu.**

Nasledujúce lieky môžu znížiť schopnosť Eliquisu zabrániť tvorbe krvných zrazenín:

- **lieky na liečbu epilepsie alebo zabránenie záchvatom** (napr. fenytoín atď.);
- **Pubovník bodkovaný** (rastlinný prípravok používaný proti depresii);
- **lieky na liečbu tuberkulózy alebo iných infekcií** (napr. rifampicín).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak je dospelávajúca tehotná alebo dojčí, ak si myslí, že je tehotná alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa s lekárom dospelávajúcej, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začne užívať tento liek.

Účinky Eliquisu na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe. Ak je dospelávajúca tehotná, nemá užívať tento liek. Ak dospelávajúca otehotnie počas užívania tohto lieku, **ihneď sa obráťte na lekára dospelávajúcej.**

Dospelávajúce, ktoré menštruujú, môžu mať s Eliquisom silnejšie menštruačné krvácanie. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na lekára dieťaťa.

Nie je známe, či Eliquis prechádza do materského mlieka. Ak dospelávajúca dojčí, pred podaním tohto lieku dospelávajúcej sa poraďte s lekárom dospelávajúcej, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Poradia vám, či má dospelávajúca prestať dojčiť počas toho, ako dostáva Eliquis, alebo, či má namiesto toho prestať užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U Eliquisu sa nepreukázalo, že by zhoršoval schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Eliquis obsahuje sacharózu

Ak vám lekár dieťaťa povedal, že dieťa neznáša niektoré cukry, kontaktujte lekára dieťaťa pred podaním tohto lieku.

3. Ako podávať Eliquis

Vždy dieťaťu podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár dieťaťa. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Dávka

Pokúste sa podávať dávky každý deň v rovnakom čase, aby sa dosiahol čo najlepší účinok liečby.

Ak má dieťa ťažkosti s prehĺtaním, možno budete môcť podávať tekutú zmes cez gastrostomickú hadičku alebo nazogastrickú hadičku. Porozprávajte sa so svojim lekárom o iných spôsoboch podávania Eliquisu.

Keďže je dávka Eliquisu založená na telesnej hmotnosti, je dôležité dodržiavať plánované návštevy u lekára, pretože môže byť potrebné dávku upraviť, keď sa zmení hmotnosť. Tým sa zaistí, že dieťa dostane správnu dávku Eliquisu. Keď je to potrebné, váš lekár môže upraviť dávku pre dieťa. Nižšie je uvedená tabuľka, ktorú bude váš lekár používať. Sami si dávku neupravujte.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka Eliquisu u detí

	1. až 7. deň		8. deň a neskôr	
Telesná hmotnosť (kg)	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
4 až < 5	0,6 mg dvakrát denne	1,2 mg	0,3 mg dvakrát denne	0,6 mg
5 až < 6	1 mg dvakrát denne	2 mg	0,5 mg dvakrát denne	1 mg
6 až < 9	2 mg dvakrát denne	4 mg	1 mg dvakrát denne	2 mg
9 až < 12	3 mg dvakrát denne	6 mg	1,5 mg dvakrát denne	3 mg
12 až < 18	4 mg dvakrát denne	8 mg	2 mg dvakrát denne	4 mg
18 až < 25	6 mg dvakrát denne	12 mg	3 mg dvakrát denne	6 mg
25 až < 35	8 mg dvakrát denne	16 mg	4 mg dvakrát denne	8 mg
≥ 35	10 mg dvakrát denne	20 mg	5 mg dvakrát denne	10 mg

Dohliadnite na dieťa, aby sa zaistilo užitie celej dávky. Váš lekár rozhodne, ako dlho musí liečba trvať.

Ak dieťa dávku vyplňuje alebo vyvráti:

- do 30 minút po užití dávky, dávku podajte znovu
- viac ako 30 minút po užití dávky, dávku znovu nepodávajte. Pokračujte podaním nasledujúcej dávky Eliquisu v nasledujúcom plánovanom čase. Kontaktujte lekára, ak dieťa opakovanie vyplúva dávku alebo vracia po užití Eliquisu.

Lekár dieťaťa môže zmeniť antikoagulačnú liečbu nasledovne:

- *Zmena z antikoagulancií na Eliquis*

Prestaňte podávať antikoagulanciá. Začnite liečbu Eliquisom v čase, keď by malo dieťa dostať ďalšiu dávku antikoagulancia, potom pokračujte ako zvyčajne.

- *Zmena z liečby antikoagulanciom obsahujúcim antagonistu vitamínu K (napr. warfarín) na Eliquis*

Prestaňte podávať liek obsahujúci antagonistu vitamínu K. Lekár dieťaťa musí urobiť vyšetrenie krvi a povie vám, kedy máte začať podávať dieťaťu Eliquis.

Ak podáte dieťaťu viac Eliquisu, ako máte

Ak ste dieťaťu podali vyššiu ako predpísanú dávku tohto lieku, **okamžite to oznámte lekárovi dieťaťa**. Vezmite si so sebou obal z lieku, aj keď je už prázdny.

Ak podáte dieťaťu viac Eliquisu ako je odporúčaná dávka, môže mať zvýšené riziko krvácania. Ak sa objaví krvácanie, možno bude potrebná operácia, transfúzia alebo iné liečby, ktoré môžu zvrátiť účinok pôsobiaci proti faktoru Xa.

Ak zabudnete podať dieťaťu Eliquis

- Ak dieťa vynechalo rannú dávku, podajte ju ihneď ako si na to spomeniete a môžete ju podať spolu s večernou dávkou.

- Vynechanú večernú dávku môžete podať len v ten istý večer. Nasledujúce ráno nepodajte dve dávky, ale pokračujte podľa dávkovacej schémy dvakrát denne v súlade s odporúčaním.

Ak dieťa vynechalo viac ako jednu dávku Eliquisu, opýtajte sa lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry, čo máte robiť.

Ak dieťa prestane užívať Eliquis

Neprestaňte podávať tento liek dieťaťu, ak sa najprv neporadíte s lekárom dieťaťa, pretože riziko tvorby krvnej zrazeniny by mohlo byť vyššie, ak dieťa ukončí liečbu príliš skoro.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

- **Okamžite povedzte lekárovi dieťaťa,** ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:
- Alergické reakcie (precitlivenosť), ktoré môžu spôsobiť: opuch tváre, pier, úst, jazyka a/alebo hradla a problémy s dýchaním. Frekvencia týchto vedľajších účinkov je časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb).

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Známe vedľajšie účinky apixabánu na liečbu krvných zrazenín a prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách alebo v krvi sú uvedené nižšie. Vo všeobecnosti boli vedľajšie účinky pozorované u detí a dospievajúcich liečených Eliquisom podobného typu ako vedľajšie účinky pozorované u dospelých, pričom primárne boli len mierne až stredne závažné. Vedľajšími účinkami, ktoré boli častejšie pozorované u detí a dospievajúcich, boli krvácanie z nosa a neobvyklé krvácanie z pošvy.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Krvácanie vrátane:

- z pošvy;
- z nosa.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vrátane:
 - z ďasien;
 - krvi v moči;
 - tvorby modrín a opuchov;
 - z čreva alebo konečníka;
 - svetlej/červenej krvi v stolici;
 - krvácanie vyskytujúce sa po operácii, vrátane tvorby modrín a opuchov, krvácanie alebo presakovanie tekutiny z chirurgickej rany/rezu (sekrécia z rany) alebo z miesta injekcie;
- Vypadávanie vlasov;
- Anémia, ktorá môže spôsobovať únavu alebo bledosť;
- Znížené množstvo krvných doštičiek v krvi dieťaťa (ktoré môže ovplyvniť zrážanlivosť krvi);
- Nauzea (pocit nevoľnosti);
- Kožná vyrážka;
- Svrbenie;
- Nízky krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa dieťa cíti na odpadnutie alebo má zrýchlený tep;
- Krvné testy môžu ukázať:
 - neobvyklú funkciu pečene;
 - zvýšenie hladín niektorých pečeňových enzýmov;
 - zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy (ALT).

Neznáme (častotť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Krvácanie:
 - do brucha alebo do priestoru za brušnou dutinou;

- do žalúdka;
- do očí;
- do úst;
- z hemoroidu;
- v ústach alebo krv v slinách pri kašli;
- do mozgu alebo chrbtice;
- do pľúc;
- do svalu;
- Kožná vyrážka, ktorá môže byť vo forme pluzgierov a vyzerá ako malé terčiky (tmavé škvrny v strede obklopené svetlejšou plochou s tmavým prstencom na okraji) (multiformný erytém);
- Zápal krvných ciev (vaskulitída), ktorý môže spôsobiť kožnú vyrážku alebo bodové ploché červené okrúhle škvrny pod povrchom kože alebo tvorbu modrín;
- Krvné testy môžu ukázať:
 - zvýšenú hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT);
 - testy dokazujúce krv v stolici alebo v moči.
- Krvácanie do obličiek, niekedy s prítomnosťou krvi v moči, čo vedie k neschopnosti obličiek správne fungovať (nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eliquis

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eliquis obsahuje

- Liečivo je apixabán. Každá kapsula na otváranie obsahuje 0,15 mg apixabánu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Granulát: hypromelóza (E464), cukrové guľôčky (zložené z cukrového sirupu, kukuričného škrobu (E1450) a sacharózy). Pozri časť 2 „Eliquis obsahuje sacharózu“.
 - Obal kapsuly: želatína (E441), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172).
 - Čierny potlačový atrament: šelak (E904), propylénglykol (1520), čierny oxid železitý.

Ako vyzerá Eliquis a obsah balenia

Granulát je bielej až sivobielej farby a je v kapsulách na otváranie, ktoré sa majú otvoriť (kapsula sa nesmie celá prehltnúť).

Kapsuly majú priehľadné telo a žltý nepriehľadný vrchnák.

Eliquis je k dispozícii vo fľašiach, vo vnútri škatule. Každá fľaša obsahuje 28 kapsúl na otváranie.

Karta pacienta: informácie týkajúce sa zaobchádzania

Vo vnútri balenia Eliquisu nájdete spolu s písomnou informáciou pre používateľa kartu pacienta alebo vám lekár dieťaťa mohol dať podobnú kartu.

Táto karta pacienta obsahuje informácie, ktoré budú užitočné pre dieťa a ktoré upozornia iných lekárov, že dieťa užíva Eliquis. **Túto kartu má mať dieťa alebo opatrovatel' vždy so sebou.**

1. Vezmite si kartu.
2. Podľa potreby si vyberte jazyk (uľahčia to dierkované hrany).
3. Vyplňte nasledujúce časti alebo o to požiadajte lekára dieťaťa:
 - Meno:
 - Dátum narodenia:
 - Indikácia:
 - Hmotnosť:
 - Dávka:mg dvakrát denne:
 - Meno lekára:
 - Telefónne číslo lekára:
4. Kartu poskladajte a dieťa ju má mať vždy so sebou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu/>

NÁVOD NA POUŽITIE ELIQUIS 0,15 MG GRANULÁTU V KAPSULÁCH NA OTVÁRANIE

Dôležité informácie:

- Pre viac informácií o Eliquise si pozrite písomnú informáciu alebo sa porozprávajte so svojim lekárom.
- Pre pacientov s obmedzeným príjmom tekutín sa objem dojčenskej výživy alebo vody môže znížiť na nie menej ako 2,5 ml.

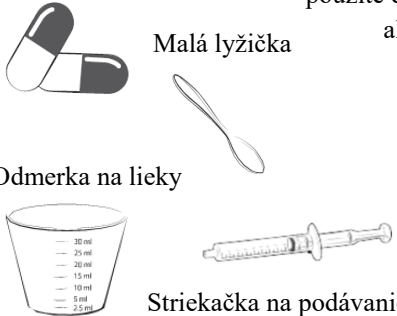
Príprava dávky použitím granulátu v kapsulách na otváranie



TENTO NÁVOD SI PREČÍTAJTE PRED PRÍPRAVOU A PODANÍM DÁVKY

Na podanie tohto lieku budete potrebovať odmerku na lieky, striekačku na podávanie do úst a malú lyžičku (na miešanie). V prípade potreby sa tieto pomôcky dajú kúpiť v lekárni.

Metóda miešania granulátu z kapsuly na otváranie s tekutinou

☐ 1. KROK: Pripravte pomôcky • Umyte a osušte si ruky. • Očistite a pripravte rovnú pracovnú plochu. • Zhromaždite pomôcky: ○ Kapsula na otváranie (skontrolujte predpísaný počet kapsúl na otváranie, ktoré sa majú použiť na jednu dávku). ○ Striekačka na podávanie do úst (na podanie lieku dojčat'u) ○ Odmerka na lieky (na zmiešanie lieku) ○ Malá lyžička ○ Tekutina na miešanie (použite dojčenskú výživu alebo vodu).	Kapsula na otváranie Tekutina na miešanie: použite dojčenskú výživu alebo vodu Malá lyžička Odmerka na lieky Striekačka na podávanie do úst 
☐ 2. KROK: Pridajte tekutinu do odmerky na lieky • Pridajte približne 5 ml (čajová lyžička) tekutiny do odmerky na lieky. <i>Upozornenie: aby sa zabezpečilo podanie celej dávky, NEDÁVAJTE liek do dojčenskej fľaše</i>	
☐ 3. KROK: Poklepte na kapsulu na otváranie • Držte kapsulu na otváranie farebným koncom smerom nahor. • Poklepte po priehľadnom konci, aby sa liek dostal na priehľadný koniec.	

</

**Nalejte ĎALŠÍCH
približne 5 ml
(čajová lyžička)
tekutiny do
odmerky na lieky.**



**JEMNE
premiešajte
tekutinu malou
lyžičkou.**



**ZATLAČTE
piest**



**Natiahnite
VŠETKU
tekutú zmes,
aby žiaden
liek nezostal
v odmerke na
lieky.**



**Podávajte
POMALY
a podajte všetok
liek, ktorý je
v striekačke.**



❑ 7. KROK: Umývanie

- **Zahod'te** prázdnu kapsulu na otváranie
- Umyte vonkajšiu a vnútornú stranu striekačky vodou.
- Umyte odmerku na lieky a lyžičku.



Zabezpečte okamžité podanie lieku alebo jeho podanie najneskôr do 2 hodín od prípravy.

Písomná informácia pre používateľa

Eliquis 0,5 mg obalený granulát vo vrecku

Eliquis 1,5 mg obalený granulát vo vrecku

Eliquis 2 mg obalený granulát vo vrecku

apixabán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, než začnete podávať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Táto písomná informácia je napísaná pre pacientov („vy“) a rodiča alebo opatrovateľa, ktorý bude tento liek podávať dieťaťu.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eliquis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Eliquis
3. Ako podávať Eliquis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eliquis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eliquis a na čo sa používa

Eliquis obsahuje liečivo apixabán a patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antikoagulanciá. Tento liek pomáha zabrániť tvorbe zrazenín blokovaním faktora Xa, ktorý je dôležitou súčasťou zrážania krvi.

Eliquis sa používa u detí vo veku od 28 dní do menej ako 18 rokov na liečbu krvných zrazenín a na prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách alebo v krvných cievach pľúc.

Pre odporúčanú dávku zodpovedajúcu telesnej hmotnosti pozri časť 3.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Eliquis

Nepodávajte Eliquis, ak

- **je dieťa alergické** na apixabán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- **dieťa nadmerne krváca;**
- má dieťa **ochorenie orgánu** tela, ktoré zvyšuje riziko závažného krvácania (ako je **aktívny alebo nedávny vred** v žalúdku alebo čreve, **nedávne krvácanie v mozgu**);
- má dieťa **ochorenie pečene**, ktoré vedie k zvýšenému riziku krvácania (pečeňová koagulopatia);
- **dieťa užíva lieky na prevenciu zrážania krvi** (napr. warfarín, rivaroxabán, dabigatrán alebo heparín), netýka sa to prípadov zmeny antikoagulačnej liečby, keď má zavedenú kanylu (hadičku) do žily alebo tepny a dieťa touto hadičkou dostáva heparín, aby zostala priechodná, alebo ak má zavedenú hadičku do krvnej cievy (katetrizačná ablácia) na liečbu nepravidelného srdcového tepu (arytmie).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako podáte tento liek, ak sa dieťať týka čokoľvek z nasledovného:

- **zvýšené riziko krvácania**, ako napríklad:
 - **poruchy krvácania**, vrátane stavov, ktoré majú za následok zníženú aktivitu krvných doštičiek;
 - **veľmi vysoký krvný tlak**, ktorý nie je zvládnutý liečbou;
- **ťažké ochorenie obličiek, alebo ak je dieťa dialyzované;**
- **problémy s pečeňou v súčasnosti alebo v minulosti;**
 - Tento liek sa má používať s opatnosťou u pacientov s prejavmi zmenenej funkcie pečene.
- **ak malo zavedenú hadičku (katéter) alebo dostalo injekciu do chrbtice** (kvôli anestézii alebo zmierneniu bolesti), lekár dieťaťa vám povie, aby ste podali tento liek 5 alebo viac hodín po vytiahnutí katétra;
- **ak má dieťa náhradu srdcovej chlopne;**
- ak lekár dieťaťa určí, že krvný tlak dieťaťa nie je stabilný alebo na odstránenie krvnej zrazeniny z plúc dieťaťa je naplánovaná iná liečba alebo chirurgický výkon.

Buďte zvlášť opatrný pri Eliquise

- ak viete, že dieťa má ochorenie nazývané antifosfolipidový syndróm (porucha imunitného systému, ktorá spôsobuje zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín), obráťte sa na lekára dieťaťa, ktorý rozhodne, či je potrebné zmeniť liečbu.

Ak dieťa potrebuje podstúpiť chirurgický zákrok alebo procedúru, ktorá môže spôsobiť krvácanie, lekár dieťaťa vás môže požiadať, aby ste prechodne na krátky čas prestali podávať tento liek. Ak si nie ste istý, či procedúra môže spôsobiť krvácanie, spýtajte sa lekára dieťaťa.

Deti a dospievajúci

Eliquis obalený granulát vo vreckách sa má používať u detí s hmotnosťou od 5 kg do menej ako 35 kg na liečbu krvných zrazenín a prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách. K dispozícii nie je dostatok informácií o jeho používaní u detí a dospievajúcich pre iné indikácie.

Iné lieky a Eliquis

Ak dieťa užíva, alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi dieťaťa, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Niektoré lieky môžu zvýšiť účinky Eliquisu a niektoré znížiť jeho účinok. Lekár dieťaťa rozhodne o tom, či sa dieťa má liečiť Eliquisom, keď užíva takéto lieky a ako starostlivo bude potrebné dieťa sledovať.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť účinok Eliquisu a zvýšiť pravdepodobnosť neželaného krvácania:

- niektoré **lieky na plesňové infekcie** (napr. ketokonazol atď.);
- niektoré **lieky proti vírusu HIV/AIDS** (napr. ritonavir);
- **iné lieky, ktoré znižujú zrážanlivosť krvi** (napr. enoxaparín atď.);
- **lieky proti zápalom alebo na zmiernenie bolesti** (napr. kyselina acetylsalicylová alebo naproxén);
- **lieky na vysoký krvný tlak alebo na problémy so srdcom** (napr. diltiazem);
- **lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu.**

Nasledujúce lieky môžu znížiť schopnosť Eliquisu zabrániť tvorbe krvných zrazenín:

- **lieky na liečbu epilepsie alebo zabránenie záchvatom** (napr. fenytoín atď.);
- **Pubovník bodkovaný** (rastlinný prípravok používaný proti depresii);
- **lieky na liečbu tuberkulózy alebo iných infekcií** (napr. rifampicín).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak je dospelávajúca tehotná alebo dojčí, ak si myslí, že je tehotná alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa s lekárom dospelávajúcej, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začne užívať tento liek.

Účinky Eliquisu na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe. Ak je dospelávajúca tehotná, nemá užívať tento liek. Ak dospelávajúca otehotnie počas užívania tohto lieku, **ihneď sa obráťte na lekára dospelávajúcej.**

Dospelávajúce, ktoré menštruujú, môžu mať s Eliquisom silnejšie menštruačné krvácanie. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na lekára dieťaťa.

Nie je známe, či Eliquis prechádza do materského mlieka. Ak dospelávajúca dojčí, pred podaním tohto lieku dospelávajúcej sa poraďte s lekárom dospelávajúcej, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Poradia vám, či má dospelávajúca prestať dojčiť počas toho, ako dostáva Eliquis alebo má namiesto toho prestať užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U Eliquisu sa nepreukázalo, že by zhoršoval schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík

Ak vám lekár dieťaťa povedal, že dieťa neznáša niektoré cukry, kontaktujte lekára dieťaťa pred podaním tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom granuláte, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako podávať Eliquis

Vždy dieťaťu podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár dieťaťa. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Dávka

Pokúste sa podávať dávky každý deň v rovnakom čase, aby sa dosiahol čo najlepší účinok liečby.

Ak má dieťa ťažkosti s prehĺtaním, možno budete môcť podávať tekutú zmes cez gastrostomickú hadičku alebo nazogastrickú hadičku. Porožprávjajte sa so svojim lekárom o iných spôsoboch podávania Eliquisu.

Keďže je dávka Eliquisu založená na telesnej hmotnosti, je dôležité dodržiavať plánované návštevy u lekára, pretože môže byť potrebné dávku upraviť, keď sa zmení hmotnosť. Tým sa zaistí, že dieťa dostane správnu dávku Eliquisu. Keď je to potrebné, váš lekár môže upraviť dávku pre dieťa. Nižšie je uvedená tabuľka, ktorú bude váš lekár používať. Sami si dávku neupravujte.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka Eliquisu u detí

	1. až 7. deň		8. deň a neskôr	
Telesná hmotnosť (kg)	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka	Dávkovací režim	Maximálna denná dávka
4 až < 5	0,6 mg dvakrát denne	1,2 mg	0,3 mg dvakrát denne	0,6 mg
5 až < 6	1 mg dvakrát denne	2 mg	0,5 mg dvakrát denne	1 mg
6 až < 9	2 mg dvakrát denne	4 mg	1 mg dvakrát denne	2 mg
9 až < 12	3 mg dvakrát denne	6 mg	1,5 mg dvakrát denne	3 mg
12 až < 18	4 mg dvakrát denne	8 mg	2 mg dvakrát denne	4 mg
18 až < 25	6 mg dvakrát denne	12 mg	3 mg dvakrát denne	6 mg
25 až < 35	8 mg dvakrát denne	16 mg	4 mg dvakrát denne	8 mg
≥ 35	10 mg dvakrát denne	20 mg	5 mg dvakrát denne	10 mg

Dohliadnite na diet'a, aby sa zaistilo užitie celej dávky. Váš lekár rozhodne, ako dlho musí liečba trvať.

Ak diet'a dávku vyplňuje alebo vyvráti:

- do 30 minút po užití dávky, dávku podajte znovu.
- viac ako 30 minút po užití dávky, dávku znovu nepodávajte. Pokračujte podaním nasledujúcej dávky Eliquisu v nasledujúcom plánovanom čase. Kontaktujte lekára, ak diet'a opakovanie vyplúva dávku alebo vracia po užití Eliquisu.

Lekár diet'at'a môže zmeniť antikoagulačnú liečbu nasledovne:

- *Zmena z antikoagulancií na Eliquis*

Prestaňte podávať antikoagulanciá. Začnite liečbu Eliquisom v čase, keď by malo diet'a dostať ďalšiu dávku antikoagulancia, potom pokračujte ako zvyčajne.

- *Zmena z liečby antikoagulanciom obsahujúcim antagonistu vitamínu K (napr. warfarín) na Eliquis*

Prestaňte podávať liek obsahujúci antagonistu vitamínu K. Lekár diet'at'a musí urobiť vyšetrenie krvi a povie vám, kedy máte začať podávať diet'at'u Eliquis.

Ak podáte diet'at'u viac Eliquisu, ako máte

Ak ste diet'at'u podali vyššiu ako predpísanú dávku tohto lieku, **okamžite to oznámte lekárovi diet'at'a**. Vezmite si so sebou obal z lieku, aj keď je už prázdny.

Ak podáte diet'at'u viac Eliquisu ako je odporúčaná dávka, môže mať zvýšené riziko krvácania. Ak sa objaví krvácanie, možno bude potrebná operácia, transfúzia alebo iné liečby, ktoré môžu zvrátiť účinok pôsobiaci proti faktoru Xa.

Ak zabudnete podať diet'at'u Eliquis

- Ak diet'a vynechalo rannú dávku, podajte ju ihneď ako si na to spomeniete a môžete ju podať spolu s večernou dávkou.
- Vynechanú večernú dávku môžete podať len v ten istý večer. Nasledujúce ráno nepodajte dve dávky, ale pokračujte podľa dávkovacej schémy dvakrát denne v súlade s odporúčaním.

Ak dieťa vynechalo viac ako jednu dávku Eliquisu, opýtajte sa lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry, čo máte robiť.

Ak dieťa prestane užívať Eliquis

Neprestaňte podávať tento liek dieťaťu, ak sa najprv neporadíte s lekárom dieťaťa, pretože riziko tvorby krvnej zrazeniny by mohlo byť vyššie, ak dieťa ukončí liečbu príliš skoro.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

- **Okamžite povedzte lekárovi dieťaťa,** ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:
- alergické reakcie (precitlivenosť), ktoré môžu spôsobiť: opuch tváre, pier, úst, jazyka a/alebo hrdla a ťažkosti s dýchaním. Frekvencia týchto vedľajších účinkov je častá (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb).

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Známe vedľajšie účinky apixabánu na liečbu krvných zrazenín a prevenciu opätovného výskytu krvných zrazenín v žilách alebo v krvi sú uvedené nižšie. Vo všeobecnosti boli vedľajšie účinky pozorované u detí a dospievajúcich liečených Eliquisom podobného typu ako vedľajšie účinky pozorované u dospelých, pričom primárne boli len mierne až stredne závažné. Vedľajšími účinkami, ktoré boli častejšie pozorované u detí a dospievajúcich, boli krvácanie z nosa a neobvyklé krvácanie z pošvy.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Krvácanie vrátane:

- z pošvy;
- z nosa.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vrátane:
 - z ďasien;
 - krvi v moči;
 - tvorby modrín a opuchov;
 - z čreva alebo konečníka;
 - svetlej/červenej krvi v stolici;
 - krvácanie vyskytujúce sa po operácii, vrátane tvorby modrín a opuchov, krvácanie alebo presakovanie tekutiny z chirurgickej rany/rezu (sekrécia z rany) alebo z miesta injekcie;
- Vypadávanie vlasov;
- Anémia, ktorá môže spôsobovať únavu alebo bledosť;
- Znížené množstvo krvných doštičiek v krvi dieťaťa (ktoré môže ovplyvniť zrážanlivosť krvi);
- Nauzea (pocit nevoľnosti);
- Kožná vyrážka;
- Svrbenie;
- Nízky krvný tlak, čo môže spôsobiť, že sa dieťa cíti na odpadnutie alebo má zrýchlený tep;
- Krvné testy môžu ukázať:
 - neobvyklú funkciu pečene;
 - zvýšenie hladín niektorých pečeňových enzýmov;
 - zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy (ALT).

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Krvácanie:
 - do brucha alebo do priestoru za brušnou dutinou;
 - do žalúdka;
 - do očí;

- do úst;
- z hemoroidu;
- v ústach alebo krv v slinách pri kašli;
- do mozgu alebo miechového kanála;
- do pľúc;
- do svalu;
- Kožná vyrážka, ktorá môže byť vo forme pľuzgierov a vyzerat' ako malé terčiky (tmavé škvrny v strede obklopené svetlejšou plochou s tmavým prstencom na okraji) (*multiformný erytém*);
- Zápal krvných ciev (vaskulitída), ktorý môže spôsobiť kožnú vyrážku alebo bodové ploché červené okrúhle škvrny pod povrchom kože alebo tvorbu modrín.
- Krvné testy môžu ukázať:
 - zvýšenú hladinu gamaglutamyltransferázy (GGT);
 - testy dokazujúce krv v stolici alebo v moči.
- Krvácanie do obličiek, niekedy s prítomnosťou krvi v moči, čo vedie k neschopnosti obličiek správne fungovať (nefropatia súvisiaca s antikoagulanciami).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eliquis

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eliquis obsahuje

- Liečivo je apixabán. Každé vrecko obsahuje 0,5 mg, 1,5 mg alebo 2 mg apixabánu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro granulátu: **laktóza** (pozri časť 2 „Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“), mikrokryštalická celulóza (E460); kroskarmelóza, sodná soľ (E468) (pozri časť 2 „Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“); laurylsíran sodný (E487); stearát horečnatý (E470b);
 - Filmový obal: laktóza, monohydrát (pozri časť 2 „Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru) a sodík“); hypromelóza (E 464); oxid titaničitý (E 171); triacetín (E1518); červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Eliquis a obsah balenia

0,5 mg ružový okrúhly obalený granulát v 0,5 mg, 1,5 mg a 2 mg vreckách

- Vrecko z hliníkovej fólie obsahujúce jeden 0,5 mg obalený granulát
- Vrecko z hliníkovej fólie obsahujúce tri 0,5 mg obalené granuláty
- Vrecko z hliníkovej fólie obsahujúce štyri 0,5 mg obalené granuláty

Každá škatuľa obsahuje 28 vreciek.

Karta pacienta: informácie týkajúce sa zaobchádzania

Vo vnútri balenia Eliquisu nájdete spolu s písomnou informáciou pre používateľa kartu pacienta alebo vám lekár dieťaťa mohol dať podobnú kartu.

Táto karta pacienta obsahuje informácie, ktoré budú užitočné pre dieťa a ktoré upozornia iných lekárov, že dieťa užíva Eliquis. **Túto kartu má mať dieťa alebo opatrovateľ vždy so sebou.**

1. Vezmite si kartu.
2. Podľa potreby si vyberte jazyk (uľahčia to dierkované hrany).
3. Vyplňte nasledujúce časti alebo o to požiadajte lekára dieťaťa:
 - Meno:
 - Dátum narodenia:
 - Indikácia:
 - Hmotnosť:
 - Dávka:mg dvakrát denne
 - Meno lekára:
 - Telefónne číslo lekára:
4. Kartu poskladajte a dieťa ju má mať vždy so sebou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<https://www.ema.europa.eu/>

NÁVOD NA POUŽITIE ELIQUIS OBALENÝCH GRANÚL VO VRECKU

Dôležité informácie:

- Pre viac informácií o Eliquise si pozrite písomnú informáciu alebo sa porozprávajte so svojim lekárom.
- Pre pacientov s obmedzeným príjmom tekutín sa objem dojčenskej výživy alebo vody môže znížiť na nie menej ako 2,5 ml.

Príprava dávky s použitím vreciek



TENTO NÁVOD SI PREČÍTAJTE PRED PRÍPRAVOU A PODANÍM DÁVKY

Tento liek môžete zmiešať a podať 2 spôsobmi:

- Spôsob s **TEKUTINOU** použitím striekačky na podávanie do úst **alebo**
- Spôsob s **JEDLOM** použitím malej misky a lyžičky.

Na podanie tohto lieku budete potrebovať odmerku na lieky a striekačku na podávanie do úst (miešanie s TEKUTINOU) **alebo** malú misku a malú lyžičku (miešanie s JEDLOM). V prípade potreby sa tieto pomôcky dajú kúpiť v lekární.

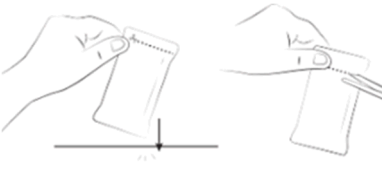
Spôsob miešania s TEKUTINOU pre vrecká

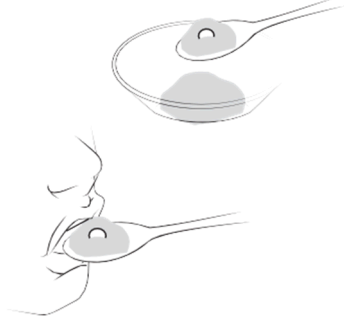
❑ 1. KROK: Pripravte pomôcky • Umyte a osušte si ruky. • Očistite a pripravte rovnú pracovnú plochu. • Zhromaždíte pomôcky: ○ Vrecká (skontrolujte označenie na svojom predpise, koľko vreciek sa má použiť na jednu dávku podľa predpisu vášho lekára). ○ Striekačka na podávanie ústami (na podanie lieku) ○ Odmerka na lieky (na zmiešanie lieku) ○ Malá lyžička (na miešanie lieku) ○ Malé nožničky (na otvorenie vrecka) ○ Tekutina na miešanie (použite dojčenskú výživu, vodu alebo jablkový džús).	Vrecko Malá lyžička Odmerka na lieky Striekačka na podávanie do úst Malé nožničky
❑ 2. KROK: Pridajte tekutinu do odmerky na lieky • Nalejte približne 10 ml (2 čajové lyžičky) tekutiny do odmerky na lieky. <i>Upozornenie: aby sa zabezpečilo podanie celej dávky, NEDÁVAJTE liek do dojčenskej fľaše</i>	
❑ 3. KROK: Poklepte po vrecku a otvorte ho • Poklepte po vrecku, aby sa obalený granulát (obalené granuláty) presunuli vo vnútri vrecka na spodnú časť. • Odstrihnite prerušovanú čiaru na vrecku a otvorte ho.	

--

Pridajte ĎALŠÍCH približne 5 ml (čajová lyžička) tekutiny do odmerky na lieky.	JEMNE premiešajte tekutinu malou lyžičkou.	ZATLAČTE piest	Natiahnite VŠETKU tekutú zmes, aby žiaden liek nezostal v odmerke na lieky.	Podávajte POMALY a podajte všetok liek, ktorý je v striekačke.
				
☐ 7. KROK: Umývanie • Zahod'te prázdne vrecko • Umyte vonkajšiu a vnútornú časť striekačky vodou. • Umyte odmerku na lieky a lyžičku.				
Zabezpečte, aby sa liek podal okamžite alebo najneskôr do 2 hodín od prípravy.				

Spôsob miešania s JEDLOM pre vrecko

❑ 1. KROK: Pripravte pomôcky • Umyte a osušte si ruky. • Očistite a pripravte rovnú pracovnú plochu. • Zhromaždite pomôcky: ○ Vrecká (skontrolujte na predpise, koľko vreciek sa má použiť na jednu dávku podľa predpisu vášho lekára). ○ Malá miska (na miešanie lieku) ○ Malá lyžička (na miešanie lieku) ○ Malé nožničky (na otvorenie vrecka) ○ Jablkové pyré	 Vrecko Malá lyžička Jablkové pyré Malé nožničky Malá miska
❑ 2. KROK: Pripravte sa na miešanie • Pridajte približne (15 ml) 1 polievkovú lyžicu jedla do misky.	
❑ 3. KROK: Poklepte po vrecku a otvorte ho • Poklepte po vrecku, aby sa granulát (obalené granuláty) presunuli vo vnútri vrecka na spodnú časť. • Odstrihnite prerušovanú čiaru na vrecku a otvorte ho.	

❑ 4. KROK: Vyprázdňte vrecko • Vysypťte obalený granulát (obalené granuláty) z vnútra vrecka do misky. • Prejdite prstom vo vnútri vrecka, aby ste vybrali všetky obalené granuly.	
❑ 5. KROK: Miešanie • Jednou rukou držte malú misku a použite malú lyžičku na vmiešanie obaleného granulátu (obalených granulátov) do jablkového pyré. Obalený granulát sa v jedle nemusí rozpustiť.	
❑ 6. KROK: Podajte liek • Zmes jedla a lieku podávajte malou lyžičkou. • Zabezpečte, aby sa podal VŠETOK liek a jedlo a v miske neostal žiaden liek.	
❑ 7. KROK: Umývanie • Zahod'te prázdne vrecko. • Umyte odmerku, malú misku a malú lyžičku.	
Zabezpečte, aby sa liek podal okamžite.	