

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eliquis 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 2,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 2,5 mg potahovaná tableta obsahuje 51,43 mg laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Žluté, kulaté tablety s vyraženým 893 na jedné straně a 2½ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Doporučená dávka přípravku Eliquis je 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hodin po operaci.

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

Pacienti před náhradou kyčelního kloubu:

Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní.

Pacienti před náhradou kolenního kloubu:

Doporučená délka léčby je 10 až 14 dní.

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

Doporučená dávka přípravku Eliquis je 5 mg perorálně 2x denně.

Snížení dávky

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

Léčba má být dlouhodobá.

Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient by měl přípravek Eliquis užít ihned, jak si vzpomene, a potom pokračovat v užívání 2x denně jako předtím.

Převedení léčby

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na Eliquis (a naopak) může být provedeno v následující plánované dávce (viz bod 4.5).

Převedení léčby z antagonisty vitamínu K (VKA) na Eliquis

Při převádění pacienta z léčby antagonistou vitamínu K (VKA) na Eliquis vsaďte warfarin nebo jinou léčbu VKA a nasadte Eliquis, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) < 2,0.

Převedení z přípravku Eliquis na léčbu VKA

Při převádění pacienta z přípravku Eliquis na léčbu VKA pokračujte v podávání přípravku Eliquis nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech společného podávání přípravku Eliquis a léčby VKA zjistěte INR před další plánovanou dávkou přípravku Eliquis. Pokračujte ve společném podávání přípravku Eliquis a léčby VKA, dokud nebude $INR \geq 2,0$.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k chybějícím klinickým zkušenostem u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nebo u hemodialyzovaných pacientů se apixaban u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

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

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Omezené klinické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) nasvědčují tomu, že koncentrace apixabanu v plazmě jsou u této populace pacientů zvýšeny, a proto je nutné u těchto pacientů apixaban užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

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

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Pacienti s kreatininem v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l) a ve věku ≥ 80 let nebo s tělesnou hmotností ≤ 60 kg musí dostávat nižší dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denně. Pacienti s výlučným kritériem těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) by měli také dostávat sníženou dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denně.

Porucha funkce jater

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

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

Přípravek by se měl používat s opatrností u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B). U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy (ALT/AST > 2x ULN) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ x ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Eliquis užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Eliquis by měly být provedeny testy jaterních funkcí.

Tělesná hmotnost

VTEp - Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2)

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

Pohlaví

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2)

Starší pacienti

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Eliquis u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní klinicky významné krvácení.
- Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 5.2).
- Léze nebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácení. Toto může zahrnovat současný nebo nedávný gastrointestinální vřed, přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávná operace mozku, míchy nebo oka, nedávné nitrolební krvácení, známé nebo suspektní jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneurysma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality.
- Souběžná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, dabigatran atd.), vyjma případů, kdy se léčba převádí z nebo na apixaban (viz bod 4.2), nebo kdy je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení otevřeného centrálního žilního nebo tepenného katetru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

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

I když léčba apixabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, ve výjimečných situacích, kdy může znalost expozice apixabanu pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování a naléhavé operaci, může být užitečný test Rotachrom[®] anti-FXa (viz bod 5.1).

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

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

Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení (viz bod 4.5). Jsou-li pacienti léčeni souběžně nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové, je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Po operaci se souběžně podávání jiných inhibitorů agregace destiček spolu s přípravkem Eliquis nedoporučuje.

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

V klinické studii u pacientů s fibrilací síní zvýšilo souběžné užívání ASA riziko závažného krvácení u apixabanu z 1,8 % za rok na 3,4 % za rok a u rizika krvácení u warfarinu došlo ke zvýšení z 2,7 % za rok na 4,6 % za rok. V této klinické studii byla v omezené míře (2,1 %) použita souběžná duální antiagregační terapie.

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

Použití trombololytik k léčbě akutní ischemické mozkové příhody

S použitím trombololytik k léčbě akutní cévní mozkové příhody u pacientů užívajících apixaban jsou velmi omezené zkušenosti.

Operace a invazivní výkony

Eliquis by měl být vysazen nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, u nichž nelze vyloučit pravděpodobnost klinicky významného krvácení, nebo u kterých by riziko krvácení bylo nepřijatelné.

Eliquis by měl být vysazen nejméně 24 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony s nízkým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, u nichž se očekává, že každé krvácení, které se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu nebo bude snadno kontrolovatelné.

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

V podávání apixabanu by se mělo pokračovat co nejdříve po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku, jakmile to dovoluje klinický stav a je ustavena hemostáza.

Dočasné přerušení

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

Spinální/epidurální anestézie nebo punkce

Když se použije neuraxiální anestézie (spinální/epidurální anestézie) nebo spinální/epidurální punkce, jsou pacienti léčení trombololytiky v prevenci tromboembolických komplikací vystaveni riziku rozvoje epidurálního nebo spinálního hematomu, což může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Riziko takových příhod může zvýšit pooperační použití zavedených vnitřních epidurálních katetrů nebo souběžné užívání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu. Zavedené epidurální nebo intratekální katetry musí být odstraněny nejméně pět hodin před první dávkou přípravku Eliquis. Také traumatická nebo opakovaná epidurální nebo spinální punkce může riziko zvýšit. Pacienti musí být často monitorováni kvůli příznakům a symptomům neurologického zhoršení (např. strnulost nebo slabost nohou, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Jestliže je zaznamenáno neurologické zhoršení, je nezbytná urgentní diagnóza a léčení. Před neuroaxiálním zákrokem by měl lékař zvážit potenciální benefit proti riziku u pacientů na antikoagulanciích nebo u těch, kteří mají dostávat antikoagulancia kvůli tromboprolaxi.

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

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k chybějícím klinickým zkušenostem u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nebo u hemodialyzovaných pacientů se apixaban u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

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

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Omezené klinické údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) naznačují, že koncentrace apixabanu v plazmě jsou u této populace pacientů zvýšeny, a proto je nutné u těchto pacientů užívat apixaban v monoterapii nebo v kombinaci s acetylsalicylovou kyselinou (ASA) s opatrností kvůli možnému zvýšenému riziku krvácení (viz body 4.2 a 5.2).

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

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pacienti s kreatininem v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l) a ve věku ≥ 80 let nebo s tělesnou hmotností ≤ 60 kg musí dostávat nižší dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denně. Pacienti s výlučným kritériem závažné renální nedostatečnosti (clearance kreatininu 15-29 ml/min) by měli také dostávat sníženou dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Kombinaci přípravku Eliquis s kyselinou acetylsalicylovou u starších pacientů je třeba používat s opatrností z důvodu možného vyššího rizika krvácení.

Porucha funkce jater

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

Přípravek se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Přípravek by se měl používat opatrně u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B) (viz bod 4.2 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy ALT/AST $> 2x$ ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem $\geq 1,5x$ ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto se musí přípravek Eliquis v této populaci používat s opatrností (viz bod 5.2). Před nasazením přípravku Eliquis musí být provedeny testy jaterních funkcí.

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

Použití přípravku Eliquis se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni celkově podávanými silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, jako jsou například azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir). Tyto léčivé přípravky mohou zvyšovat expozici apixabanu dvojnásobně (viz bod 4.5) nebo vícenásobně v případě přítomnosti přídatných faktorů, které zvyšují expozici apixabanu (např. těžká porucha funkce ledvin).

Interakce s induktory CYP3A4 a P-gp

Současné použití přípravku Eliquis se silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může vést k ~50% snížení expozice apixabanu. V klinické studii u pacientů s fibrilací síní byla při současném podávání apixabanu a silných induktorů CYP3A4 a P-gp pozorována snížená účinnost a vyšší riziko krvácení ve srovnání s podáváním apixabanu samostatně. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 a P-gp by se mělo provádět opatrně (viz bod 4.5).

Operace zlomeniny kyčle

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

Laboratorní parametry

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

Informace o pomocných látkách

Přípravek Eliquis obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami - intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

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

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

Očekává se, že léčivé látky, které se nepovažují za silné inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, (např. diltiazem, naproxen, amiodaron, verapamil, chinidin) zvyšují plazmatické koncentrace apixabanu minimálně. Například diltiazem (360 mg 1x denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4 a slabý inhibitor P-gp, vedl k 1,4násobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,3násobnému zvýšení C_{max} . Naproxen (500 mg v jediné dávce), který je inhibitorem P-gp, ale ne CYP3A4, vedl k 1,5násobnému a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC a respektive C_{max} apixabanu. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu.

Induktory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání apixabanu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k přibližně 54% a 42% snížení průměrné AUC a C_{max} apixabanu. Současné použití apixabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může také vést k nižší plazmatické koncentraci apixabanu. Při současném podávání těchto látek není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat opatrně (viz bod 4.4).

Antikoagulancia, inhibitory agregace destiček a NSAID

Z důvodu zvýšeného rizika krvácení je souběžná léčba s jakýmikoli jinými antikoagulancii kontraindikována (viz bod 4.3).

Po kombinovaném podávání enoxaparinu (40 mg v jedné dávce) s apixabanem (5 mg v jedné dávce) byl pozorován doplňkový účinek na účinnost proti faktoru Xa.

Při současném podávání apixabanu s ASA 325 mg 1x denně nebyly zjištěny farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce.

V klinických hodnoceních fáze 1 nebylo při současném podávání s klopidogrelem (75 mg 1x denně) nebo s kombinací klopidogrelu 75 mg a ASA 162 mg 1x denně prokázáno významné prodloužení doby krvácení nebo další inhibice agregace destiček ve srovnání s podáváním antiagregancií bez apixabanu. Nárůsty v testech srážlivosti (PT, INR a aPTT) byly konzistentní s účinky samotného apixabanu.

Naproxen (500 mg), inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC, respektive C_{max} apixabanu. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci destiček indukovanou kyselinou arachidonovou a žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení.

Navzdory těmto zjištěním se může u jednotlivců objevit výraznější farmakodynamická odpověď při současném podávání antiagregancií s apixabanem. Přípravek Eliquis je nutné užívat s opatrností při současné léčbě s NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové), protože tyto léčivé přípravky typicky zvyšují riziko krvácení. Významné zvýšení rizika krvácení bylo hlášeno při použití trojkombinace apixabanu, ASA a klopidogrelu v klinických studiích u pacientů s akutním koronárním syndromem (viz bod 4.4.).

Přípravky spojené se závažným krvácením nejsou doporučeny k současnému podání s přípravkem Eliquis, např. se jedná o: trombolytika, antagonisty receptorů GPIIb/IIIa, tienopyridiny (např. klopidogrel), dipyridamol, dextran a sulfipyrazon.

Jiné současně podávané léky

Při současném podání apixabanu s atenololem nebo famotidinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce. Současné podávání apixabanu 10 mg s atenololem 100 mg nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetiku apixabanu. Následně po podání těchto dvou přípravků současně byla průměrná AUC a C_{max} apixabanu o 15 % resp. 18 % nižší než při samostatném podání. Podání apixabanu 10 mg s famotidinem 40 mg nemělo žádný vliv na AUC nebo C_{max} apixabanu.

Účinek apixabanu na jiné léčivé přípravky

In vitro studie apixabanu neprokázaly inhibiční účinek na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) v koncentracích, které byly významně vyšší než maximální plazmatická koncentrace zaznamenaná u pacientů. Apixaban neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 v koncentracích do 20 μM . Proto se neočekává, že by apixaban měnil metabolickou clearance současně podávaných látek, které jsou metabolizovány těmito enzymy. Apixaban není významným inhibitorem P-gp.

V klinických hodnoceních provedených u zdravých subjektů, jak je popsáno níže, apixaban významně nezměnil farmakokinetiku digoxinu, naproxenu nebo atenololu.

Digoxin: současné podávání apixabanu (20 mg 1x denně) a digoxinu (0,25 mg 1x denně), substrátu P-gp, neovlivnilo AUC nebo C_{max} digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P-gp.

Naproxen: současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a naproxenu (500 mg), běžně používaného NSAID, nemělo žádný vliv na AUC nebo C_{max} naproxenu.

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

Aktivní uhlí

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití apixabanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie u zvířat neprokazují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o reprodukční toxicitu. Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se apixaban nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly exkreci apixabanu do mléka. U mléka potkanů byl zjištěn vysoký poměr mléko / mateřská plazma (C_{max} přibližně 8, AUC přibližně 30), pravděpodobně v důsledku aktivního transportu do mléka. Nemůže být vyloučeno riziko pro novorozence a kojence.

Je nutné učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo užívání apixabanu.

Fertilita

Studie u zvířat, kterým byl podáván apixaban, neprokázaly vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost apixabanu byla studována u 5924 pacientů v klinických studiích VTEp a u 11886 pacientů ve studiích NVAf s průměrnou dobou celkové expozice 20 dní, resp. 1,7 roku.

Celkově zaznamenalo ve studiích VTEp nežádoucí účinky 11% pacientů léčených apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně. Častými nežádoucími účinky byly anémie, krvácení, kontuze a nauzea.

Ve dvou studiích NVAf fáze III se vyskytly nežádoucí účinky u 24,4 % (studie apixaban versus warfarin) a 9,6 % (studie apixaban versus aspirin) pacientů léčených apixabanem (5 mg nebo 2,5 mg) dvakrát denně.

Časté nežádoucí účinky u apixabanu byly epistaxe, kontuze, hematurie, hematom, oční krvácení a gastrointestinální krvácení.

Celková incidence nežádoucích účinků souvisejících s krvácením při apixabanu byla 24,3 % ve studii apixaban vs. warfarin a 9,6 % ve studii apixaban vs. aspirin (viz bod 5.1).

Ve studii apixaban vs. warfarin byla incidence závažných gastrointestinálních krvácení dle ISTH (včetně krvácení do horního GIT, dolního GI T a rektálního krvácení) při apixabanu 0,76 % ročně. Incidence závažného nitroočního krvácení dle ISTH při apixabanu byla 0,18 % ročně.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce č.1 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené pod záhlavím jednotlivých tříd orgánových systémů a četností s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit) pro VTEp i NVAf.

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	VTEp	NVAF
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
Anémie (včetně pooperační a hemoragické anémie a příslušných laboratorních parametrů)	Časté	-
Trombocytopenie (včetně poklesu počtu destiček)	Méně časté	-
<i>Poruchy imunitního systému</i>		
Hypersenzitivita (včetně kožní vyrážky, anafylaktické reakce a alergického otoku)	-	Méně časté
Hypersenzitivita	Vzácné	
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Mozkové krvácení, jiné intrakraniální nebo intraspinální krvácení (včetně subdurálního hematomu, subarachnoidního krvácení a spinálního hematomu)	-	Méně časté
<i>Poruchy oka</i>		
Oční hemoragie (včetně spojivkového krvácení)		Časté
Oční krvácení (včetně spojivkového krvácení)	Vzácné	-
<i>Cévní poruchy</i>		
Krvácení (včetně hematomů, vaginálního a uretrálního krvácení)	Časté	-
Jiné krvácení, hematom	-	Časté
Hypotenze (včetně procedurální hypotenze)	Méně časté	-
Intraabdominální krvácení	-	Méně časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Epistaxe	Méně časté	Časté
Hemoptýza	Vzácné	-
Krvácení do dýchacího traktu (včetně plicního alveolárního krvácení, laryngeálního a faryngeálního krvácení)	-	Vzácné
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Nauzea	Časté	-
Gastrointestinální krvácení (včetně hematemy a meleny), rektální krvácení, krvácení z dásní	-	Časté
Gastrointestinální krvácení (včetně hematemy a meleny), hematochezie	Méně časté	-
Krvácení z hemoroidů, hematochezie, krvácení z úst	-	Méně časté
Rektální krvácení, krvácení z dásní	Vzácné	-
Retroperitoneální krvácení	-	Vzácné
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		
Zvýšené transaminázy (včetně zvýšené alanin aminotransferázy a abnormální alanin aminotransferázy), zvýšená aspartát aminotransferáza, vyšší gamaglutamyltransferáza, abnormální jaterní test, vyšší krevní alkalická fosfatáza, vyšší krevní bilirubin	Méně časté	-
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		
Svalové krvácení	Vzácné	-
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		
Hematurie	-	Časté
Hematurie (včetně odpovídajících laboratorních parametrů)	Méně časté	-
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		
Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení	-	Méně časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Krvácení v místě aplikace	-	Méně časté
<i>Vyšetření</i>		

Třídy orgánových systémů	VTEp	NVAF
Pozitivní okultní krvácení	-	Méně časté
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>		
Kontuze	Časté	Časté
Krvácení po zákroku (včetně hematomu po zákroku, krvácení z rány, hematomu v místě cévního vpichu a krvácení v místě katetru), sekrece z rány, krvácení v místě incize (včetně hematomu v místě incize), operační krvácení	Méně časté	-
Traumatické krvácení, krvácení po výkonech, krvácení v místě incize	-	Méně časté

Použití přípravku Eliquis může být spojeno s vyšším rizikem okultního nebo zjevného krvácení z kterékoli tkáně nebo orgánu, které může vést k posthemoragické anémii. Známký, příznaky a závažnost budou kolísat podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení (viz body 4.4 a 5.1).

4.8 Předávkování

Neexistuje antidotum přípravku Eliquis. Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. V případě výskytu hemoragických komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Mělo by se zvážit zahájení vhodné léčby, např. chirurgická zástava krvácení nebo transfuze mražené plazmy.

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

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

Jestliže není možné život ohrožující krvácení zastavit výše uvedenými opatřeními, je možné zvážit podání rekombinantního faktoru VIIa. Nicméně v současné době nejsou žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u jedinců léčených apixabanem. Je možné zvážit opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titraci v závislosti na zlepšení krvácení.

V závislosti na lokální dostupnosti odborníka na koagulaci by se u závažných krvácení měla zvážit konzultace s tímto odborníkem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabanu odrážejí mechanismus působení (inhibice FXa). V důsledku inhibice FXa prodlužuje apixaban testy srážlivosti, jako je například protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Při očekávané léčebné dávce byly zaznamenány malé změny těchto testů srážení, které jsou také velmi variabilní. Tyto testy se nedoporučují ke zhodnocení farmakodynamických účinků apixabanu.

Apixaban také vykazuje anti-FXa působení, které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních anti-FXa soupravách, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických hodnocení jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom Heparin a výsledky jsou uvedeny níže. Anti-FXa působení je přímo lineárně závislé na plazmatické koncentraci apixabanu a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholné plazmatické koncentrace apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-FXa aktivitou je lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu a přesnost analýzy Rotachrom je rovněž v rámci přijatelných limitů pro použití v klinické laboratoři. Změny související s dávkou a koncentrací zaznamenané po podání apixabanu jsou výraznější a méně proměnlivé v aktivitě anti-FXa, než v testech srážení.

U pacientů léčených apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně po elektivní náhradě kolenního nebo kyčelního kloubu je očekávaný vrchol a minimum ustáleného stavu anti-FXa aktivity s apixabanem v dávce 2,5 mg 2x denně 1,3 IU/ml (5./95. percentil 0,67-2,4 IU/ml) resp. 0,84 IU/ml (5./95. percentil 0,37-1,8 IU/ml), což prokazuje méně než 1,6násobnou fluktuaci vrcholné až minimální (peak-to-trough) anti-FXa aktivity v průběhu intervalu dávkování.

U pacientů s fibrilací síní je očekávaný vrchol a minimum ustáleného stavu anti-FXa aktivity s apixabanem v dávce 5 mg 2x denně 2,55 IU/ml (5./95. percentil 1,36-4,79 IU/ml) resp. 1,54 IU/ml (5./95. percentil 0,61-3,43 IU/ml). U AF pacientů, kteří splňují kritéria pro snížení dávky na 2,5 mg 2x denně, je očekávaný vrchol a minimum ustáleného stavu anti-FXa aktivity 1,84 IU/ml (5./95. percentil 1,02-3,29 IU/ml) resp. 1,18 IU/ml (5./95. percentil 0,51-2,42 IU/ml).

Ačkoli léčba apixabanem nevyžaduje běžné sledování expozice, může být analýza Rotachrom[®] anti-FXa užitečná ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost expozice apixabanu pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či mimořádné operaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Klinický program apixabanu byl naplánován k průkazu účinnosti a bezpečnosti apixabanu v prevenci VTE u širokého spektra dospělých pacientů podstupujících plánovanou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Do dvou pivotních, dvojitě zaslepených, mezinárodních klinických hodnocení srovnávajících apixaban 2,5 mg perorálně 2x denně (4236 pacientů) nebo enoxaparin 40 mg 1x denně (4228 pacientů) bylo randomizováno celkem 8464 pacientů. Do tohoto počtu bylo zařazeno 1262 pacientů (618 bylo ve skupině s apixabanem) ve věku 75 nebo více, 1004 pacientů (499 ve skupině s apixabanem) s nízkou tělesnou hmotností (≤ 60 kg), 1495 pacientů (743 ve skupině s apixabanem) s BMI ≥ 33 kg/m² a 415 pacientů (203 ve skupině s apixabanem) se středně těžkou poruchou funkce ledvin.

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

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

Apixaban vykazoval statisticky superiority snížení primárního cílového parametru složeného ze všech VTE/úmrťi ze všech příčin a cílového parametru závažné VTE, složeného z proximální DVT, nefatální PE a úmrtím souvisejícím s VTE ve srovnání s enoxaparinem jak u náhrady kyčelního kloubu, tak kolenního kloubu (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Výsledky účinnosti z pivotních klinických hodnocení fáze III

Klinické hodnocení	ADVANCE-3 (kyčel)			ADVANCE-2 (koleno)		
	Apixaban 2,5 mg p.o. 2x denně 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg s.c. 1x denně 35 ± 3 d	p- hodnot a	Apixaban 2,5 mg p.o. 2x denně 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg s.c. 1x denně 12 ± 2 d	p- hodnot a
Celková VTE/úmrťi ze všech příčin						
Počet příhod/pacientů	27/1949	74/1917	<0,000 1	147/976	243/997	<0,000 1
Výskyt příhod	1,39 %	3,86 %		15,06 %	24,37 %	
Relativní riziko 95% CI	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Závažné VTE						
Počet příhod/pacientů	10/2199	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Výskyt příhod	0,45 %	1,14 %		1,09 %	2,17 %	
Relativní riziko 95% CI	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Bezpečnostní cílové parametry - závažné krvácení, složené ze závažného a klinicky významného nezávažného (clinically relevant non-major bleeding, CRNM) krvácení a všechna krvácení vykazovaly podobný výskyt u pacientů léčených apixabanem v dávce 2,5 mg ve srovnání s enoxaparinem 40 mg (viz tabulka 3). Kritéria pro všechna krvácení zahrnovala i krvácení v místě chirurgického výkonu.

Tabulka 3: Výsledky výskytu krvácení z pivotních klinických hodnocení fáze III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg p.o. 2xdenně 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg s.c. 1xdenně 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg p.o. 2xdenně 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg s.c. 1xdenně 12 ± 2 d
Všichni léčeni	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Léčebné období¹				
Závažné	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatální	0	0	0	0
Závažné + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Všechna	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Pooperační období²				
Závažné	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatální	0	0	0	0
Závažné + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Všechna	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

*Kritéria pro všechna krvácení zahrnovala krvácení v místě chirurgického výkonu

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

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

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

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

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

V klinickém programu (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) bylo z celkového počtu 23799 pacientů randomizováno 11927 do skupiny apixabanu. Program měl za cíl prokázat účinnost a bezpečnost apixabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a jedním nebo několika z dalších rizikových faktorů, jako:

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

STUDIE ARISTOTLE

Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18201 pacientů randomizováno do dvojité slepé léčby apixabanem 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [4,7 %], viz bod 4.2) nebo warfarinem (cílový rozsah INR 2,0-3,0), střední doba expozice pacientů studijnímu léku byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrné CHADS₂ skóre činilo 2,1 a 18,9 % pacientů již prodělalo cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Apixaban dosáhl v této studii statisticky významnou superioritu nad warfarinem v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické nebo ischemické) a systémové embolie (viz Tabulka 4).

Tabulka 4: Výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE

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

U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem bylo střední procento doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apixaban prokázal snížení počtu cévních mozkových příhod a systémových embolií ve srovnání s warfarinem napříč různými úrovněmi centra TTR; uvnitř nejvyššího kvartilu TTR podle centra byla míra rizika pro apixaban vs. warfarin TTR 0,73 (95 % CI, 0,38; 1,40).

Hlavní sekundární cílové parametry závažného krvácení a úmrtí ze všech příčin byly testovány podle předem specifikované hierarchické strategie, aby byla ve studii pod kontrolou chyba 1. typu.

Statisticky významná superiorita byla také dosažena u klíčových sekundárních cílových parametrů: jak závažného krvácení, tak úmrtí ze všech příčin (viz Tabulka 5). Se zlepšeným monitorováním INR se pozorované výhody apixabanu ve srovnání s warfarinem v souvislosti s úmrtím ze všech příčin zmenšily.

Tabulka 5: Sekundární cílové parametry u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE

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

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

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

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

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

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

STUDIE AVERROES

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

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

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

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

Ve studii dosáhl apixaban statisticky významnou superioritu v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické, ischemické nebo nespecifikované) nebo systémové embolie (viz Tabulka 6) ve srovnání s ASA.

Tabulka 6: Klíčové výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES

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

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

† Sekundární cílový parametr

V četnosti výskytu závažného krvácení nebyl mezi apixabanem a ASA žádný statisticky významný rozdíl (viz Tabulka 7).

Tabulka 7 Krvácivé příhody u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES

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

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Eliquis u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s venózní a arteriální embolií a trombózou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je u lidí přibližně 87%. Distribuční objem (V_{ss}) je přibližně 21 litrů.

Biotransformace a eliminace

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

Apixaban má celkovou clearance 3,3 l/h a poločas přibližně 12 hodin.

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

Starší pacienti (nad 65 let) měli vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti s průměrnou hodnotou AUC vyšší o přibližně 32% a žádným rozdílem v C_{max} .

Pohlaví

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

Etnický původ a rasa

Výsledky ze studií fáze 1 neprokázaly znatelný rozdíl farmakokinetiky apixabanu u bělochů, asiátů, černochů/afroameričanů. Zjištění populační farmakokinetické analýzy u pacientů, kteří užívali apixaban, obecně odpovídaly výsledkům fáze 1.

Tělesná hmotnost

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

Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

Farmakokinetický /farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika PD konečnými body (anti-FXa aktivita, INR, PT, aPTT) byl hodnocen po podání širokého rozmezí dávek (0,5 – 50 mg). Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a působením proti faktoru Xa byl popsán pomocí lineárního modelu. Vztah FK/FD pozorovaný u pacientů, kteří užívali apixaban, odpovídal vztahu zjištěnému u zdravých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

laktosa
mikrokrytalická celulóza (E460)
sodná sůl kroskarmelosy
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát (E470b)

Potah tablet:

monohydrát laktosy
hypromelosa (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetin (E1518)
žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

Al-PVC/PVdC perforované jednodávkové blistry s 60x1 a 100x1 potahovanou tabletou.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. května 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eliquis 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 5,0 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 5 mg potahovaná tableta obsahuje 102,86 mg laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Růžové, oválné tablety s vyraženým 894 na jedné straně a 5 na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Eliquis je 5 mg perorálně 2x denně.

Snížení dávky

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

Léčba má být dlouhodobá.

Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient by měl přípravek Eliquis užít ihned, jak si vzpomene, a potom pokračovat v užívání 2x denně jako předtím.

Převedení léčby

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na Eliquis (a naopak) může být provedeno v následující plánované dávce (viz bod 4.5).

Převedení léčby z antagonisty vitamínu K (VKA) na Eliquis

Při převádění pacienta z léčby antagonisty vitamínu K (VKA) na Eliquis vysaďte warfarin nebo jinou léčbu VKA a nasadte Eliquis, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) $< 2,0$.

Převedení z přípravku Eliquis na léčbu VKA

Při převádění pacienta z přípravku Eliquis na léčbu VKA pokračujte v podávání přípravku Eliquis nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech společného podávání přípravku

Eliquis a léčby VKA zjistěte INR před další plánovanou dávkou přípravku Eliquis. Pokračujte ve společném podávání přípravku Eliquis a léčby VKA, dokud nebude $INR \geq 2,0$.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k chybějícím klinickým zkušenostem u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nebo u hemodialyzovaných pacientů se apixaban u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s kreatininem v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l) a ve věku ≥ 80 let nebo s tělesnou hmotností ≤ 60 kg musí dostávat nižší dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denně. Pacienti s výlučným kritériem těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu 15-29 ml/min) by měli také dostávat sníženou dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denně.

Porucha funkce jater

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

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

Přípravek by se měl používat s opatrností u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (Child-Pugh A nebo B). U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 4.4 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy ($ALT/AST > 2x$ ULN) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5x$ ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek Eliquis užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). Před nasazením přípravku Eliquis by měly být provedeny testy jaterních funkcí.

Tělesná hmotnost

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

Pohlaví

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2)

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Eliquis u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní klinicky významné krvácení.
- Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (viz bod 5.2).
- Léze nebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácení. Toto může zahrnovat současný nebo nedávný gastrointestinální vřed, přítomnost maligních novotvarů

s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo míchy, nedávná operace mozku, míchy nebo oka, nedávné nitrolební krvácení, známé nebo suspektní jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneurysma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality.

- Souběžná léčba jakýmkoli jinými antikoagulancii, např. nefrakcionovaným heparinem (UFH), nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin atd.), heparinovými deriváty (fondaparinux atd.), perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, dabigatran atd.), vyjma případů, kdy se léčba převádí z nebo na apixaban (viz bod 4.2), nebo kdy je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení otevřeného centrálního žilního nebo tepenného katetru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

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

I když léčba apixabanem nevyžaduje rutinní monitorování expozice, ve výjimečných situacích, kdy může znalost expozice apixabanu pomoci při klinickém rozhodování, např. při předávkování a naléhavé operaci, může být užitečný test Rotachrom[®] anti-FXa (viz bod 5.1).

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu

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

Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení (viz bod 4.5). Jsou-li pacienti léčeni souběžně nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové, je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

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

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

V klinické studii u pacientů s fibrilací síní zvýšilo souběžné užívání ASA riziko závažného krvácení u apixabanu z 1,8 % za rok na 3,4 % za rok a u rizika krvácení u warfarinu došlo ke zvýšení z 2,7 % za rok na 4,6 % za rok. V této klinické studii byla v omezené míře (2,1 %) použita souběžná duální antiagregační terapie.

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

Použití trombolitik k léčbě akutní ischemické mozkové příhody

S použitím trombolitik k léčbě akutní cévní mozkové příhody u pacientů užívajících apixaban jsou velmi omezené zkušenosti.

Operace a invazivní výkony

Eliquis by měl být vysazen nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, u nichž nelze vyloučit pravděpodobnost klinicky významného krvácení, nebo u kterých by riziko krvácení bylo nepřijatelné.

Eliquis by měl být vysazen nejméně 24 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony s nízkým rizikem krvácení. To platí i pro zákroky, u nichž se očekává, že každé krvácení, které se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu, nebo bude snadno kontrolovatelné.

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

V podávání apixabanu by se mělo pokračovat co nejdříve po invazivní proceduře nebo chirurgickém zákroku, jakmile to dovoluje klinický stav a je ustavena hemostáza.

Dočasné přerušení

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

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k chybějícím klinickým zkušenostem u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min nebo u hemodialyzovaných pacientů se apixaban u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 4.2 a 5.2).

Pacienti s kreatininem v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l) a ve věku ≥ 80 let nebo s tělesnou hmotností ≤ 60 kg musí dostávat nižší dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denně. Pacienti s výlučným kritériem závažné renální nedostatečnosti (clearance kreatininu 15-29 ml/min) by měli také dostávat sníženou dávku apixabanu 2,5 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Kombinaci přípravku Eliquis s kyselinou acetylsalicylovou u starších pacientů je třeba používat s opatrností z důvodu možného vyššího rizika krvácení.

Porucha funkce jater

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

Přípravek se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Přípravek by se měl používat opatrně u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B) (viz bod 4.2 a 5.2).

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy ALT/AST > 2 x ULN nebo se zvýšeným celkovým bilirubinem $\geq 1,5$ x ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto se musí přípravek Eliquis v této populaci používat s opatrností (viz bod 5.2). Před nasazením přípravku Eliquis musí být provedeny testy jaterních funkcí.

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

Použití přípravku Eliquis se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni celkově podávanými silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, jako jsou například azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir). Tyto léčivé

přípravky mohou zvyšovat expozici apixabanu dvojnásobně (viz bod 4.5) nebo vícenásobně v případě přítomnosti přídatných faktorů, které zvyšují expozici apixabanu (např. těžká porucha funkce ledvin).

Interakce s induktory CYP3A4 a P-gp

Současné použití přípravku Eliquis se silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může vést k ~50% snížení expozice apixabanu. V klinické studii u pacientů s fibrilací síní byla při současném podávání apixabanu a silných induktorů CYP3A4 a P-gp pozorována snížená účinnost a vyšší riziko krvácení ve srovnání s podáváním apixabanu samostatně. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 a P-gp by se mělo provádět opatrně (viz bod 4.5).

Laboratorní parametry

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

Informace o pomocných látkách

Přípravek Eliquis obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami - intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory CYP3A4 a P-gp

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

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

Očekává se, že léčivé látky, které se nepovažují za silné inhibitory ani CYP3A4, ani P-gp, (např. diltiazem, naproxen, amiodaron, verapamil, chinidin) zvyšují plazmatické koncentrace apixabanu minimálně. Například diltiazem (360 mg 1x denně), který je považován za středně silný inhibitor CYP3A4 a slabý inhibitor P-gp, vedl k 1,4-násobnému zvýšení průměrné AUC apixabanu a 1,3násobnému zvýšení C_{max} . Naproxen (500 mg v jediné dávce), který je inhibitorem P-gp, ale ne CYP3A4, vedl k 1,5-násobnému a 1,6-násobnému zvýšení průměrné AUC a respektive C_{max} apixabanu. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu.

Induktory CYP3A4 a P-gp

Současné podávání apixabanu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4 a P-gp, vedlo k přibližně 54% a 42% snížení průměrné AUC a C_{max} apixabanu. Současné použití apixabanu s jinými silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může také vést k nižší plazmatické koncentraci apixabanu. Při současném podávání těchto látek není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat opatrně (viz bod 4.4).

Antikoagulancia, inhibitory agregace destiček a NSAID

Z důvodu zvýšeného rizika krvácení je souběžná léčba s jakýmkoli jinými antikoagulancii kontraindikována (viz bod 4.3).

Po kombinovaném podávání enoxaparinu (40 mg v jedné dávce) s apixabanem (5 mg v jedné dávce) byl pozorován doplňkový účinek na účinnost proti faktoru Xa.

Při současném podávání apixabanu s ASA 325 mg 1x denně nebyly zjištěny farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce.

V klinických hodnoceních fáze 1 nebylo při současném podávání s klopidogrelem (75 mg 1x denně) nebo s kombinací klopidogrelu 75 mg a ASA 162 mg 1x denně prokázáno významné prodloužení doby krvácení nebo další inhibice agregace destiček ve srovnání s podáváním antiagregancií bez apixabanu. Nárůsty v testech srážlivosti (PT, INR a aPTT) byly konzistentní s účinky samotného apixabanu.

Naproxen (500 mg), inhibitor P-gp, vedl k 1,5násobnému a 1,6násobnému zvýšení průměrné AUC, respektive C_{max} apixabanu. U apixabanu bylo zjištěno odpovídající zvýšení testů srážlivosti. Po současném podání apixabanu a naproxenu nebyly zjištěny změny účinku naproxenu na agregaci destiček indukovanou kyselinou arachidonovou a žádné klinicky významné prodloužení doby krvácení.

Navzdory těmto zjištěním se může u jednotlivců objevit výraznější farmakodynamická odpověď při současném podávání antiagregancií s apixabanem. Přípravek Eliquis je nutné užívat s opatrností při současné léčbě s NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové), protože tyto léčivé přípravky typicky zvyšují riziko krvácení. Významné zvýšení rizika krvácení bylo hlášeno při použití trojkombinace apixabanu, ASA a klopidogrelu v klinických studiích u pacientů s akutním koronárním syndromem (viz bod 4.4.).

Přípravky spojené se závažným krvácením nejsou doporučeny k současnému podání s přípravkem Eliquis, např. se jedná o: trombolytika, antagonisty receptorů GPIIb/IIIa, tienopyridiny (např. klopidogrel), dipyridamol, dextran asulfonpyrazon.

Jiné současně podávané léky

Při současném podání apixabanu s atenololem nebo famotidinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce. Současné podávání apixabanu 10 mg s atenololem 100 mg nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetiku apixabanu. Následně po podání těchto dvou přípravků současně byla průměrná AUC a C_{max} apixabanu o 15 % resp. 18 % nižší než při samostatném podání. Podání apixabanu 10 mg s famotidinem 40 mg nemělo žádný vliv na AUC nebo C_{max} apixabanu.

Účinek apixabanu na jiné léčivé přípravky

In vitro studie apixabanu neprokázaly inhibiční účinek na aktivitu CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) a prokázaly slabý inhibiční účinek na aktivitu CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) v koncentracích, které byly významně vyšší než maximální plazmatická koncentrace zaznamenaná u pacientů. Apixaban neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 v koncentracích do 20 μM . Proto se neočekává, že by apixaban měnil metabolickou clearance současně podávaných látek, které jsou metabolizovány těmito enzymy. Apixaban není významným inhibitorem P-gp.

V klinických hodnoceních provedených u zdravých subjektů, jak je popsáno níže, apixaban významně nezměnil farmakokinetiku digoxinu, naproxenu nebo atenololu.

Digoxin: současné podávání apixabanu (20 mg 1x denně) a digoxinu (0,25 mg 1x denně), substrátu P-gp, neovlivnilo AUC nebo C_{max} digoxinu. Proto apixaban neinhibuje transport substrátů zprostředkovaný P-gp.

Naproxen: současné podání jedné dávky apixabanu (10 mg) a naproxenu (500 mg), běžně používaného NSAID, nemělo žádný vliv na AUC nebo C_{max} naproxenu.

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

Aktivní uhlí

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití apixabanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie u zvířat neprokazují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o reprodukční toxicitu. Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se apixaban nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly exkreci apixabanu do mléka. U mléka potkanů byl zjištěn vysoký poměr mléko / mateřská plazma (C_{max} přibližně 8, AUC přibližně 30), pravděpodobně v důsledku aktivního transportu do mléka. Nemůže být vyloučeno riziko pro novorozence a kojence.

Je nutné učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo užívání apixabanu.

Fertilita

Studie u zvířat, kterým byl podáván apixaban, neprokázaly vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost apixabanu byla studována u 11886 pacientů ve studiích NVAF s průměrnou dobou celkové expozice 1,7 roku.

V dvou studiích fáze III se vyskytly nežádoucí účinky u 24,4 % (apixaban versus warfarin) a 9,6 % (apixaban versus aspirin) pacientů léčených apixabanem (5 mg nebo 2,5 mg) dvakrát denně.

Časté nežádoucí účinky u apixabanu byly epistaxe, kontuze, hematurie, hematom, oční krvácení a gastrointestinální krvácení.

Celková incidence nežádoucích účinků ve vztahu ke krvácení při apixabanu byla 24,3 % ve studii apixaban vs. warfarin a 9,6 % ve studii apixaban vs. aspirin (viz bod 5.1).

Ve studii apixaban vs. warfarin byla incidence závažných gastrointestinálních krvácení dle ISTH (včetně krvácení do horního GIT, dolního GI T a rektálního krvácení) při apixabanu 0,76 % ročně. Incidence závažného nitroočního krvácení dle ISTH při apixabanu byla 0,18 % ročně.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce č.1 jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené pod záhlavím jednotlivých tříd orgánových systémů a četností s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

Třídy orgánových systémů	NVAF
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Hypersenzitivita (včetně kožní vyrážky, anafylaktické reakce a alergického otoku)	Méně časté
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Mozkové krvácení, jiné intrakraniální nebo intraspinalní krvácení (včetně subdurálního hematomu, subarachnoidního krvácení a	Méně časté

Třídy orgánových systémů	NVAF
spinálního hematomu)	
<i>Poruchy oka</i>	
Oční krvácení (včetně spojivkového krvácení)	Časté
<i>Cévní poruchy</i>	
Jiné krvácení, hematom	Časté
Intraabdominální krvácení	Méně časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Epistaxe	Časté
Krvácení do dýchacího traktu (včetně plicního alveolárního krvácení, laryngeálního a faryngeálního krvácení)	Vzácné
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Gastrointestinální krvácení (včetně hematemy a meleny), rektální krvácení, krvácení z dásní	Časté
Krvácení z hemoroidů, hematochezie, krvácení z úst	Méně časté
Retroperitoneální krvácení	Vzácné
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Hematurie	Časté
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Abnormální vaginální krvácení, urogenitální krvácení	Méně časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Krvácení v místě aplikace	Méně časté
<i>Vyšetření</i>	
Pozitivní okultní krvácení	Méně časté
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Kontuze	Časté
Traumatické krvácení, krvácení po výkonech, krvácení v místě incize	Méně časté

Použití přípravku Eliquis může být spojeno s vyšším rizikem okultního nebo zjevného krvácení z kterékoli tkáně nebo orgánu, které může vést k posthemoragické anémii. Znamky, příznaky a závažnost budou kolísat podle místa a stupně nebo rozsahu krvácení (viz body 4.4 a 5.1).

4.9 Předávkování

Neexistuje antidotum přípravku Eliquis. Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. V případě výskytu hemoragických komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Mělo by se zvážit zahájení vhodné léčby, např. chirurgická zástava krvácení nebo transfuze mražené plazmy.

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

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

Jestliže není možné život ohrožující krvácení zastavit výše uvedenými opatřeními, je možné zvážit podání rekombinantního faktoru VIIa. Nicméně v současné době nejsou žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u jedinců léčených apixabanem. Je možné zvážit opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titraci v závislosti na zlepšení krvácení.

V závislosti na lokální dostupnosti odborníka na koagulaci by se u závažných krvácení měla zvážit konzultace s tímto odborníkem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky apixabanu odrážejí mechanismus působení (inhibice FXa). V důsledku inhibice FXa prodlužuje apixaban testy srážlivosti, jako je například protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Při očekávané léčebné dávce byly zaznamenány malé změny těchto testů srážení, které jsou také velmi variabilní. Tyto testy se nedoporučují ke zhodnocení farmakodynamických účinků apixabanu.

Apixaban také vykazuje anti-FXa působení, které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních anti-FXa soupravách, avšak výsledky se napříč jednotlivými soupravami liší. Údaje z klinických hodnocení jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom Heparin a výsledky jsou uvedeny níže. Anti-FXa působení je přímo lineárně závislé na plazmatické koncentraci apixabanu a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholné plazmatické koncentrace apixabanu. Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-FXa aktivitou je lineární v širokém rozsahu dávek apixabanu a přesnost analýzy Rotachrom je rovněž v rámci přijatelných limitů pro použití v klinické laboratoři. Změny související s dávkou a koncentrací zaznamenané po podání apixabanu jsou výraznější a méně proměnlivé v aktivitě anti-FXa, než v testech srážení.

U pacientů s fibrilací síní je očekávaný vrchol a minimum ustáleného stavu anti-FXa aktivity s apixabanem v dávce 5 mg 2x denně 2,55 IU/ml (5./95. percentil 1,36-4,79 IU/ml) resp. 1,54 IU/ml (5./95. percentil 0,61-3,43 IU/ml). U AF pacientů, kteří splňují kritéria pro snížení dávky na 2,5 mg 2x denně, je očekávaný vrchol a minimum ustáleného stavu anti-FXa aktivity 1,84 IU/ml (5./95. percentil 1,02-3,29 IU/ml) resp. 1,18 IU/ml (5./95. percentil 0,51-2,42 IU/ml).

Ačkoli léčba apixabanem nevyžaduje běžné sledování expozice, může být analýza Rotachrom[®] anti-FXa užitečná ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost expozice apixabanu pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či mimořádné operaci.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinickém programu (ARISTOTLE: apixaban versus warfarin, AVERROES: apixaban versus ASA) bylo z celkového počtu 23799 pacientů randomizováno 11927 do skupiny apixabanu. Program měl za cíl prokázat účinnost a bezpečnost apixabanu v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a jedním nebo několika z dalších rizikových faktorů, jako:

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

STUDIE ARISTOTLE

Ve studii ARISTOTLE bylo celkem 18201 pacientů randomizováno do dvojité slepé léčby apixabanem 5 mg 2x denně (nebo 2,5 mg 2x denně u vybraných pacientů [4,7 %], viz bod 4.2) nebo warfarinem (cílový rozsah INR 2,0-3,0), střední doba expozice pacientů studijnímu léku byla 20 měsíců. Průměrný věk byl 69,1 let, průměrné CHADS₂ skóre činilo 2,1, 18,9 % pacientů již prodělal cévní mozkovou příhodu nebo TIA.

Apixaban dosáhl v této studii statisticky významnou superioritu nad warfarinem v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické nebo ischemické) a systémové embolie (viz Tabulka 4).

Tabulka 2: Výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE

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

U pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem bylo střední procento doby v terapeutickém rozmezí (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apixaban prokázal snížení počtu cévních mozkových příhod a systémových embolií ve srovnání s warfarinem napříč různými úrovněmi centra TTR; podle centra byla míra rizika pro apixaban vs. warfarin TTR 0,73 (95 % CI, 0,38, 1,40).

Hlavní sekundární cílové parametry závažného krvácení a úmrtí ze všech příčin byly testovány podle předem specifikované hierarchické strategie, aby byla ve studii pod kontrolou chyba 1. typu. Statisticky významná superiorita byla také dosažena u klíčových sekundárních cílových parametrů: jak závažného krvácení, tak úmrtí ze všech příčin (viz Tabulka 5). Se zlepšeným monitorováním INR se pozorované výhody apixabanu ve srovnání s warfarinem v souvislosti s úmrtím ze všech příčin zmenšily.

Tabulka 3: Sekundární cílové parametry u pacientů s fibrilací síní ve studii ARISTOTLE

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

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

[†] Nezávažné, ale klinicky významné

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

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

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

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

STUDIE AVERROES

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

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

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

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

Ve studii dosáhl apixaban statisticky významnou superioritu v primárním cílovém parametru prevence cévní mozkové příhody (hemoragické, ischemické nebo nespecifikované) nebo systémové embolie (viz Tabulka 6) ve srovnání s ASA.

Tabulka 4: Klíčové výsledky účinnosti u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES

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

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

† Sekundární cílový parametr

V četnosti výskytu závažného krvácení nebyl mezi apixabanem a ASA žádný statisticky významný rozdíl (viz Tabulka 5).

Tabulka 5: Krvácivé příhody u pacientů s fibrilací síní ve studii AVERROES

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

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

† Nezávažné, ale klinicky významné

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Eliquis u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s venózní a arteriální embolií a trombózou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je u lidí přibližně 87%. Distribuční objem (V_{ss}) je přibližně 21 litrů.

Biotransformace a eliminace

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

Apixaban má celkovou clearance 3,3 l/h a poločas přibližně 12 hodin.

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

Porucha funkce ledvin

Porucha renální funkce neměla žádný vliv na maximální koncentraci apixabanu. Bylo zaznamenáno zvýšení expozice apixabanu odpovídající poklesu renální funkce, což bylo hodnoceno prostřednictvím clearance kreatininu. U jedinců s mírnou (clearance kreatininu 51 – 80 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu 30 – 50 ml/min) a těžkou (clearance kreatininu 15 – 29 ml/min) poruchou funkce ledvin vzrostly plazmatické koncentrace apixabanu (AUC) o 16, 29, respektive 44% ve srovnání

s jedinci s normální clearance kreatininu. Porucha funkce ledvin neměla žádný patrný vliv na vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a anti-FXa aktivitou.

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

Starší pacienti (nad 65 let) měli vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti s průměrnou hodnotou AUC vyšší o přibližně 32% a žádným rozdílem v C_{max} .

Pohlaví

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

Etnický původ a rasa

Výsledky ze studií fáze 1 neprokázaly znatelný rozdíl farmakokinetiky apixabanu u bělochů, asiátů, černochů/afroameričanů. Zjištění populační farmakokinetické analýzy u pacientů, kteří užívali apixaban, obecně odpovídaly výsledkům fáze 1.

Tělesná hmotnost

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

Vztah mezi farmakokinetikou/farmakodynamikou

Farmakokinetický /farmakodynamický (FK/FD) vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a několika PD konečnými body (anti-FXa aktivita, INR, PT, aPTT) byl hodnocen po podání širokého rozmezí dávek (0,5 – 50 mg). Vztah mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a působením proti faktoru Xa byl popsán pomocí lineárního modelu. Vztah FK/FD pozorovaný u pacientů, kteří užívali apixaban, odpovídal vztahu zjištěnému u zdravých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

laktosa
mikrokrytalická celulosa (E460)
sodná sůl kroskarmelosy
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát (E470b)

Potah tablet:

monohdrát laktosy
hypromelosa (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetin (E1518)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al-PVC/PVdC blistry. Krabičky obsahující 14, 20, 56, 60, 168 a 200 potahovaných tablet.
Al-PVC/PVdC perforované jednodávkové blistry, 100x1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. květen 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni, (FR)
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace, a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný RMP předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný RMP předložen:

- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne edukační materiály zaměřené na všechny lékaře, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat/indikovat Eliquis, a to před uvedením přípravku s novou indikací prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) s jedním nebo více rizikovými faktory na trh.

Edukační materiály jsou zaměřeny na zvýšení povědomí o možném riziku krvácení během léčby přípravkem Eliquis a poskytnutí pokynů, jak toto riziko zvládat.

Držitel rozhodnutí o registraci musí získat souhlas národní regulační autority každého členského státu s obsahem a formátem edukačního materiálu a rovněž s komunikačním plánem a to před zahájením distribuce tohoto materiálu v příslušné oblasti.

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Pokyny k předepisování
- Kartičku pro pacienta

Pokyny k předepisování mají obsahovat následující základní bezpečnostní upozornění:

- Podrobnosti o populaci v potenciálně zvýšeném riziku krvácení
- Doporučení k úpravě dávky u rizikových populací, včetně pacientů s poruchou funkce ledvin a jater
- Pokyny týkající se změny terapie z nebo na přípravek Eliquis.
- Pokyny týkající se chirurgického zákroku a invazivní procedury a dočasného přerušování podávání
- Léčba případů předávkování a krvácení
- Použití koagulačních testů a jejich interpretace.
- Nutnost poskytnutí Kartičky pro pacienta všem pacientům a jejich poučení o:
 - známkách nebo příznacích krvácení a kdy se obrátit na lékaře
 - důležitosti dodržovat léčbu
 - nutnosti nosit stále s sebou Kartičku pro pacienta
 - potřebě informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají Eliquis, pokud mají podstoupit chirurgický zákrok nebo invazivní proceduru

Kartička pro pacienta má obsahovat následující základní bezpečnostní upozornění o:

- známkách nebo příznacích krvácení a kdy se obrátit na lékaře
- důležitosti dodržovat léčbu
- nutnosti nosit stále s sebou Kartičku pro pacienta
- potřebě informovat zdravotnické pracovníky o tom, že užívají Eliquis, pokud mají podstoupit chirurgický zákrok nebo invazivní proceduru

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eliquis 2,5 mg potahované tablety
apixabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktózu. Pro další informaci si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
60 x 1 potahovaná tableta
100 x1 potahovaná tableta
168 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Velká Británie

12. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Eliquis 2,5 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
blistr**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eliquis 2,5 mg potahované tablety
apixabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eliquis 2,5 mg potahované tablety
apixabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

symbol slunce
symbol měsíce

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eliquis 5 mg potahované tablety
apixabanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje apixabanum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktózu. Pro další informaci si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 x1 potahovaná tableta
168 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Eliquis 5 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eliquis 5 mg potahované tablety
apixabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

č.š.

5. JINÉ

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
blistr**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eliquis 5 mg potahované tablety
apixabanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

č.š.

5. JINÉ

symbol slunce
symbol měsíce

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Eliquis 2,5 mg potahované tablety apixabanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Eliquis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Eliquis užívat
3. Jak se Eliquis užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Eliquis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Eliquis a k čemu se používá

Přípravek Eliquis obsahuje léčivou látku apixaban a patří do skupiny léků, které se nazývají antikoagulantia. Tento lék pomáhá zabránit tvorbě krevních sraženin tím, že blokuje faktor Xa, který je důležitou složkou krevních srážlivostí.

Přípravek Eliquis se u dospělých používá:

- k zabránění tvorby krevních sraženin (hluboké žilní trombózy) po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu.. Po operaci kyčelního nebo kolenního kloubu můžete být vystaven(a) vyššímu riziku tvorby krevních sraženin v cévách nohou. To může způsobit otok nohou s bolestí nebo bez ní. Pokud krevní sraženina začne putovat krevním řečištěm z dolních končetin do plic, může tam zablokovat krevní průtok, což má za následek dušnost s bolestí na hrudi nebo bez ní. Tento stav (plicní embolie) může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.
- k zabránění tvorby krevních sraženin v srdci u pacientů/pacientek s nepravidelným srdečním rytmem (fibrilací síní) a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem. Krevní sraženina se může uvolnit, cestovat do mozku a způsobit cévní mozkovou příhodu, nebo se dostat do jiných orgánů a tam zablokovat normální průtok krve (známé též jako systémová embolie). Cévní mozková příhoda může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Eliquis užívat

Neužívejte Eliquis

- jestliže **jste alergický(á)** na apixaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodu 6),
- jestliže **příliš krvácíte,**
- jestliže máte **onemocnění některého orgánu**, které zvyšuje riziko závažného krvácení (jako **aktivní nebo nedávný vřed žaludku nebo střeva, nedávné mozkové krvácení**),
- jestliže máte **onemocnění jater**, které vede ke zvýšenému riziku krvácení (jaterní koagulopatie),

- jestliže užíváte léky k zabránění srážení krve (např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran nebo heparin), kromě případů, kdy měníte antikoagulační léčbu nebo jestliže máte do žíly nebo tepny zavedenou hadičku, kterou dostáváte heparin, aby zůstala otevřená.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře před zahájením užívání tohoto léku, pokud se u Vás vyskytuje některý z následujících stavů:

- **zvýšené riziko krvácení** jako:
 - **krvácivá porucha**, včetně stavů vedoucích ke snížené aktivitě krevních destiček
 - **velmi vysoký krevní tlak**, nekontrolovaný farmakologickou léčbou
- **závažné onemocnění ledvin nebo jste-li dialyzován(a)**
- **jaterní potíže v současné době nebo v anamnéze (v minulosti)**
- Přípravek Eliquis se užívá s opatrností u pacientů s příznaky změněné jaterní funkce.
- **měl(a) jste zavedenou hadičku (katetr) nebo injekci aplikovanou do páteřního kanálu** (v rámci anestézie nebo ke zmírnění bolesti), Váš lékař Vám sdělí, abyste užil(a) přípravek Eliquis 5 hodin nebo více po odstranění katetru.

Jestliže potřebujete podstoupit operaci nebo výkon, který by mohl způsobit krvácení, může Vás Váš lékař požádat, abyste dočasně na krátkou dobu přestal(a) brát tento lék. Jestliže si nejste jistý(á), zda může výkon způsobit krvácení, zeptejte se svého lékaře.

Děti a dospívající

Eliquis se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a Eliquis

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou zvyšovat a některé snižovat účinek přípravku Eliquis. Váš lékař rozhodne, zda máte být přípravkem Eliquis léčen(a) zároveň s užíváním těchto léků a do jaké míry bude potřeba Váš stav sledovat.

Následující léky mohou zvyšovat účinek přípravku Eliquis a zvyšovat riziko nežádoucího krvácení:

- některé **léky k léčbě plísňové infekce** (např. ketokonazol apod.)
- některé **protivirové léky k léčbě HIV/AIDS** (např. ritonavir)
- jiné **léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin** (např. enoxaparin apod.)
- **protizánětlivé léky** nebo léky **proti bolesti** (např. kyselina acetylsalicylová nebo naproxen). Zejména pokud jste starší než 75 let a užíváte kyselinu acetylsalicylovou, může u Vás být zvýšená pravděpodobnost krvácení.
- **léky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo problémů se srdcem** (např. diltiazem)

Následující léky mohou snižovat schopnost přípravku Eliquis bránit tvorbě krevních sraženin:

- **léky k léčbě epilepsie nebo křečí** (např. fenytoin apod.)
- **třezalka tečkovaná** (rostlinný přípravek užívaný k léčbě depresi)
- **léky užívané k léčbě tuberkulózy** nebo **jiných infekcí** (např. rifampicin)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Účinek přípravku Eliquis na těhotenství a na nenarozené dítě není znám. V těhotenství byste Eliquis neměla užívat. **Ihned informujte svého lékaře**, pokud otěhotníte v průběhu léčby přípravkem Eliquis.

Není známo, zda přípravek Eliquis prochází do mateřského mléka. Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před zahájením léčby přípravkem Eliquis. Poradí Vám buď ukončení kojení nebo ukončení/nezahájení léčby přípravkem Eliquis.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Eliquis nemá žádné nebo má pouze zanedbatelné účinky na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru).

Pokud Vám Váš lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí nějakého cukru, poraďte se před zahájením léčby tímto lékem se svým lékařem.

3. Jak se Eliquis užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta 2x denně, např. jedna ráno a jedna večer. Snažte se užívat tablety ve stejnou dobu každý den, abyste dosáhl(a) nejlepšího léčebného účinku.

Spolkněte tabletu a zapijte vodou. Eliquis lze brát s jídlem nebo bez něj.

Užívejte přípravek Eliquis podle doporučení k těmto účelům:

Zabránění tvorby krevních sraženin po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu..

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Eliquis 2,5 mg dvakrát denně.

První tabletu byste si měl(a) vzít 12 až 24 hodin po operaci.

Jestliže jste podstoupil(a) velkou operaci **kyčelního kloubu**, budete pravděpodobně užívat tablety po dobu 32 až 38 dnů.

Jestliže jste podstoupil(a) velkou operaci **kolenního kloubu**, budete pravděpodobně užívat tablety po dobu 10 až 14 dnů.

Zabránění tvorby krevních sraženin v srdci u pacientů s nepravidelným srdečním rytmem a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Eliquis **5 mg** dvakrát denně.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Eliquis **2,5 mg** dvakrát denně, jestliže:

- máte **výrazně sníženou funkci ledvin**
- **platí pro Vás jeden nebo více z následujících tvrzení:**
 - výsledky Vašich krevních testů naznačují špatnou funkci ledvin (hodnota kreatininu v séru je 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l) nebo vyšší)
 - jste ve věku 80 let nebo starší
 - Vaše tělesná hmotnost je 60 kg nebo nižší.

Váš lékař může změnit Vaši antikoagulační léčbu následujícími způsoby:

- *Přechod z přípravku Eliquis na antikoagulační lék (lék proti srážlivosti).*
Přestaňte brát Eliquis. Zahajte léčbu antikoagulačními léky (např. heparinem) v době, kdy byste si bral(a) další tabletu.
- *Přechod z antikoagulačních léků na Eliquis.*
Přestaňte brát antikoagulační léky. Zahajte léčbu přípravkem Eliquis v době, kdy byste bral(a) další dávku antikoagulačního léku, pak pokračujte normálním způsobem.
- *Přechod z léčby antikoagulačním přípravkem obsahujícím antagonistu vitamínu K (např. warfarin) na Eliquis.*
Přestaňte brát lék obsahující antagonistu vitamínu K. Váš lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte začít brát Eliquis.
- *Přechod z léčby přípravkem Eliquis na antikoagulační léčbu obsahující antagonistu vitamínu K (např. warfarin).*
Jestliže Vám lékař řekne, že máte začít brát lék obsahující antagonistu vitamínu K, užívejte dál Eliquis nejméně dva dny po své první dávce léku obsahujícího antagonistu vitamínu K. Váš lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte přestat brát Eliquis.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Eliquis, než jste měl(a)

Sdělte neprodleně svému lékaři, že jste užil(a) větší než předepsanou dávku přípravku Eliquis. Vezměte s sebou balení léku, i když je prázdné.

Pokud užijete větší množství přípravku Eliquis, než je doporučeno, vystavujete se vyššímu riziku krvácení. Pokud se krvácení vyskytne, může být nutný chirurgický zákrok nebo transfúze krve.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Eliquis

- Užijte tabletu ihned, jakmile si vzpomenete a:
 - Užijte další tabletu přípravku Eliquis v obvyklou dobu
 - Poté pokračujte v užívání léku jako obvykle

Jestliže si nejste jistý(á), co udělat, nebo jste zapomněl(a) užít více než jednu dávku, poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud přestanete užívat přípravek Eliquis

Nepřestávejte užívat přípravek Eliquis dříve, než se poradíte se svým lékařem, protože riziko rozvoje krevní sraženiny může být vyšší, pokud ukončíte léčbu příliš brzy.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Eliquis se může podávat na dva různé zdravotní stavy. Známé nežádoucí účinky a frekvence, s jakou se vyskytují u každého z těchto zdravotních stavů, se mohou lišit a jsou uvedeny zvláště níže. Pro oba stavy je nejčastějším obecným nežádoucím účinkem přípravku Eliquis krvácení, které může v některých případech ohrožovat na životě a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.

Jestliže užíváte přípravek Eliquis k zabránění tvorby krevních sraženin po operaci s náhradou kyčlelního nebo kolenního kloubu, jsou známé následující nežádoucí účinky.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Anémie, která může způsobit únavu a bledost
- Krvácení zahrnující:
 - krev v moči (která obarví moč do růžova nebo červena)
 - tvorba modřin a otoků
 - krvácení z pochvy
- Pocit na zvracení (nevolnost)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Snížení počtu krevních destiček ve Vaší krvi (které může ovlivnit krevní srážlivost)
- Krvácení zahrnující:
 - krvácení, které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve nebo tekutiny - z chirurgické rány/řezu (sekrece z rány)
 - krvácení do žaludku, střeva nebo krev ve stolicích
 - krev nalezená v moči
 - krvácení z nosu
- Nízký krevní tlak, který může způsobit pocit na omdlení a může zrychlit srdeční činnost
- Krevní testy mohou prokázat
 - abnormální funkci jater
 - zvýšení některých jaterních enzymů
 - zvýšení bilirubinu, produktu rozpadu červených krvinek, které může způsobit zežloutnutí kůže a očí.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- Alergická reakce (přecitlivělost), která může způsobit: otok v obličeji, rtů, úst, jazyka a/nebo hrdla, stížená dýchání. **Kontaktujte svého lékaře ihned**, pokud se u Vás vyskytnou některé z uvedených příznaků.
- Krvácení
 - do svalů
 - do očí
 - z dásní a krev ve vykašlaném hlenu při kašli
 - z konečníku

Jestliže užívají přípravek Eliquis proti tvorbě krevních sraženin v srdci pacienti/pacientky s nepravidelným srdečním rytmem a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem, jsou známé následující nežádoucí účinky.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Krvácení zahrnující:
 - krvácení do očí
 - krvácení do žaludku, střeva, nebo tmavá/černá krev ve stolici
 - krev v moči zjištěná laboratorními testy
 - krvácení z nosu
 - krvácení z dásní
 - modřiny a otoky

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Krvácení zahrnující:
 - krvácení do mozku nebo páteřního kanálu
 - krvácení z úst nebo krev ve vykašlaném hlenu
 - krvácení do břicha, z konečníku nebo pochvy

- jasná/červená krev ve stolici
- krvácení, které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve nebo tekutin z chirurgické rány/řezu (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce
- Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otékání obličeje, rtů, úst, jazyku a/nebo krku a obtížné dýchání. Jestliže pocítíte kterýkoliv z těchto příznaků, **neprodleně informujte svého lékaře**.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- Krvácení do plic nebo hrdla
- Krvácení do prostoru za dutinou břišní

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak Eliquis uchovávat

Tento lék uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento lék po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za „Použitelné do“ a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eliquis obsahuje

Léčivou látkou je apixabanum. Jedna tableta obsahuje apixabanum 2,5 mg.

Pomocnými látkami jsou:

- Jádru tablety: **laktosa**, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát (E470b).
- Potah tablety: **monohydrát laktosy**, hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin, žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Eliquis vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou žluté, kulaté a označeny „893“ na jedné straně a „2½“ na druhé straně.

- Jsou dodávány v blistrech v papírové krabičce po 10, 20, 60 a 168 potahovaných tabletách.
- Pro zásobování nemocnic jsou k dispozici také jednodávkové blistry v baleních po 60 x 1 a 100 x 1 potahované tablety.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni, (FR)
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l. Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

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

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Eliquis 5 mg potahované tablety apixabanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Eliquis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Eliquis užívat
3. Jak se Eliquis užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Eliquis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Eliquis a k čemu se používá

Přípravek Eliquis obsahuje léčivou látku apixaban a patří do skupiny léků, které se nazývají antikoagulantia. Tento lék pomáhá zabránit tvorbě krevních sraženin tím, že blokuje faktor Xa, který je důležitou složkou krevních srážlivostí.

Přípravek Eliquis se u dospělých používá:

- k zabránění tvorby krevních sraženin v srdci u pacientů/pacientek s nepravidelným srdečním rytmem (fibrilací síní) a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem. Krevní sraženina se může uvolnit, cestovat do mozku a způsobit cévní mozkovou příhodu, nebo se dostat do jiných orgánů a tam zablokovat normální průtok krve (známé též jako systémová embolie). Cévní mozková příhoda může být život ohrožující a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Eliquis užívat

Neužívejte Eliquis

- jestliže **jste alergický/á** na apixaban nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodu 6),
- jestliže **příliš krvácíte**,
- jestliže máte **onemocnění některého orgánu**, které zvyšuje riziko závažného krvácení (**jako aktivní nebo nedávný vřed žaludku nebo střeva, nedávné mozkové krvácení**),
- jestliže máte **onemocnění jater**, které vede ke zvýšenému riziku krvácení (jaterní koagulopatie),
- jestliže užíváte **léky k zabránění srážení krve** (např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran nebo heparin), kromě případů, kdy měníte antikoagulační léčbu nebo jestliže máte do žíly nebo tepny zavedenou hadičku, kterou dostáváte heparin, aby zůstala otevřená.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře před zahájením užívání tohoto léku, pokud se u Vás vyskytuje některý z následujících stavů:

- **zvýšené riziko krvácení** jako:
 - **krvácivá porucha**, včetně stavů vedoucích ke snížené aktivitě krevních destiček
 - **velmi vysoký krevní tlak**, nekontrolovaný farmakologickou léčbou
- **závažné onemocnění ledvin nebo jste-li dialyzován(a)**
- **jaterní potíže v současné době nebo v anamnéze (v minulosti)**
- Přípravek Eliquis se užívá s opatrností u pacientů s příznaky změněné jaterní funkce.

Jestliže potřebujete podstoupit operaci nebo výkon, který by mohl způsobit krvácení, může Vás Váš lékař požádat, abyste dočasně na krátkou dobu přestal(a) brát tento lék. Jestliže si nejste jistý(á), zda může výkon způsobit krvácení, zeptejte se svého lékaře.

Děti a dospívající

Eliquis se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a Eliquis

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou zvyšovat a některé snižovat účinek přípravku Eliquis. Váš lékař rozhodne, zda máte být přípravkem Eliquis léčen(a) zároveň s užíváním těchto léků a do jaké míry bude potřeba Váš stav sledovat.

Následující léky mohou zvyšovat účinek přípravku Eliquis a zvyšovat riziko nežádoucího krvácení:

- některé **léky k léčbě plísňové infekce** (např. ketokonazol apod.)
- některé **protivirové léky k léčbě HIV/AIDS** (např. ritonavir)
- jiné **léky používané ke snížení tvorby krevních sraženin** (např. enoxaparin apod.)
- **protizánětlivé léky** nebo **léky proti bolesti** (např. kyselina acetylsalicylová nebo naproxen). Zejména jste starší než 75 let a užíváte kyselinu acetylsalicylovou, může u Vás být zvýšená pravděpodobnost krvácení.
- **léky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo problémů se srdcem** (např. diltiazem)

Pokud užíváte kyselinu acetylsalicylovou a Eliquis a jste starší než 75 let, může u Vás být zvýšená pravděpodobnost krvácení.

Následující léky mohou snižovat schopnost přípravku Eliquis bránit tvorbě krevních sraženin:

- **léky k léčbě epilepsie nebo křečí** (např. fenytoin apod.)
- **třezalka tečkovaná** (rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese)
- **léky užívané k léčbě tuberkulózy** nebo **jiných infekcí** (např. rifampicin)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Účinek přípravku Eliquis na těhotenství a na nenarozené dítě není znám. V těhotenství byste Eliquis neměla užívat. **Ihned informujte svého lékaře**, pokud otěhotníte v průběhu léčby přípravkem Eliquis.

Není známo, zda přípravek Eliquis prochází do mateřského mléka. Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před zahájením léčby přípravkem Eliquis. Poradí Vám buď ukončení kojení nebo ukončení/nezahájení léčby přípravkem Eliquis.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Eliquis nemá žádné nebo má pouze zanedbatelné účinky na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Eliquis obsahuje laktózu (druh cukru).

Pokud Vám Váš lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí nějakého cukru, poraďte se před zahájením léčby tímto lékem se svým lékařem.

3. Jak se Eliquis užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta 2x denně, např. jedna ráno a jedna večer. Snažte se užívat tablety ve stejnou dobu každý den, abyste dosáhl/a nejlepšího léčebného účinku.

Spolkněte tabletu a zapijte vodou. Eliquis lze brát s jídlem nebo bez něj.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Eliquis **5 mg** dvakrát denně.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Eliquis **2,5 mg** dvakrát denně, jestliže:

- máte **výrazně sníženou funkci ledvin**
- **platí pro Vás jedno nebo více z následujících tvrzení:**
 - výsledky Vašich krevních testů naznačují špatnou funkci ledvin (hodnota kreatininu v séru je 1,5 mg/dl (133 mikromolů/l) nebo vyšší)
 - jste ve věku 80 let nebo starší
 - Vaše tělesná hmotnost je 60 kg nebo nižší.

Váš lékař může změnit Vaši antikoagulační léčbu následujícími způsoby:

- *Přechod z přípravku Eliquis na antikoagulační lék (lék proti srážlivosti).*
Přestaňte brát *Eliquis*. Zahajte léčbu antikoagulačními léky (např. heparinem) v době, kdy byste si bral(a) další tabletu.
- *Přechod z antikoagulačních léků na Eliquis.*
Přestaňte brát antikoagulační léky. Zahajte léčbu přípravkem Eliquis v době, kdy byste bral(a) další dávku antikoagulačního léku, pak pokračujte normálním způsobem.
- *Přechod z léčby antikoagulačním přípravkem obsahujícím antagonistu vitamínu K (např. warfarin) na Eliquis.*
Přestaňte brát lék obsahující antagonistu vitamínu K. Váš lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte začít brát Eliquis.

- *Přechod z léčby přípravkem Eliquis na antikoagulační léčbu obsahující antagonistu vitamínu K (např. warfarin).*
Jestliže Vám lékař řekne, že máte začít brát lék obsahující antagonistu vitamínu K, užívejte dál Eliquis nejméně dva dny po své první dávce léku obsahujícího antagonistu vitamínu K. Váš lékař potřebuje provést krevní testy a sdělí Vám, kdy máte přestat brát Eliquis.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Eliquis, než jste měl(a)

Sdělte neprodleně svému lékaři, že jste užil/a větší než předepsanou dávku přípravku Eliquis. Vezměte s sebou balení léku, i když je prázdné.

Pokud užijete větší množství přípravku Eliquis, než je doporučeno, vystavujete se vyššímu riziku krvácení. Pokud se krvácení vyskytne, může být nutný chirurgický zákrok nebo transfúze krve.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Eliquis

- Užijte tabletu hned, jakmile si vzpomenete a:
 - Užijte další tabletu přípravku Eliquis v obvyklou dobu
 - Poté pokračujte v užívání léku jako obvykle

Jestliže si nejste jistý(á), co udělat, nebo jste zapomněl(a) užít více než jednu dávku, poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud přestanete užívat přípravek Eliquis

Nepřestávejte užívat přípravek Eliquis dříve, než se poradíte se svým lékařem, protože riziko rozvoje krevní sraženiny může být vyšší, pokud ukončíte léčbu příliš brzy.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nejčastějším obecným nežádoucím účinkem přípravku Eliquis je krvácení, které může v některých případech ohrožovat na životě a vyžaduje okamžitou lékařskou péči.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

Krvácení zahrnující:

- krvácení do očí
- krvácení do žaludku, střeva, nebo tmavá/černá krev ve stolici
- krev v moči zjištěná laboratorními testy
- krvácení z nosu
- krvácení z dásní
- modřiny a otoky

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

Krvácení zahrnující:

- krvácení do mozku nebo páteřního kanálu
- krvácení z úst nebo krev ve vykašlaném hlenu
- krvácení do břicha, z konečníku nebo pochvy
- krvácení, které se objeví po operaci včetně tvorby modřin, otoků, prosakování krve nebo tekutin z chirurgické rány (sekrece z rány) nebo místa vpichu injekce

- Alergické reakce (přecitlivělost), které mohou způsobit: otékání obličeje, rtů, úst, jazyku a/nebo krku a obtížné dýchání. Jestliže pociťte kterýko z těchto příznaků, **neprodleně informujte svého lékaře.**

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- Krvácení do plic nebo hrdla
- Krvácení do prostoru za dutinou břišní

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak Eliquis uchovávat

Tento lék uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento lék po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za „Použitelné do“ a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eliquis obsahuje

Léčivou látkou je apixabanum. Jedna tableta obsahuje apixabanum 5 mg.

Pomocnými látkami jsou:

- Jádro tablety: **laktosa**, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy,
- natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát (E470b).
- Potah tablety: **monohydrát laktosy**, hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171), triacetin, červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Eliquis vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou růžové, oválné a označeny „894“ na jedné straně a „5“ na druhé straně.

- Jsou dodávány v blistrech v papírové krabičce po 14, 20, 56, 60, 168 a 200 potahovaných tabletách.
- Pro zásobování nemocnic jsou k dispozici také jednodávkové blistry v baleních po 100 x 1 potahované tabletě.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Velká Británie

Výrobce

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni, (FR)
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol s r.o Tel: +
420 221 016 111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

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

PŘÍLOHA IV

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ DOPORUČJÍCÍ ZMĚNU PODMÍNEK
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se PSUR pro apixaban jsou vědecké závěry výboru PRAC následující:

Kontraindikace léze nebo stavů s významným rizikem závažného krvácení tak, jak je nyní uvedena u přípravku Eliquis, nedovoluje lékařské posouzení, zvláště s ohledem na prevenci VTE u chirurgických indikací, kde např. AV malformace nebo aneurysma nemusí nutně vylučovat pacienta z možnosti užívat jedno z nových antikoagulancií. Tato skutečnost byla vnímána z perspektivy bezpečnostního profilu přípravku Eliquis během období PSUR a byla potvrzena výborem PRAC. Proto se vyžaduje, aby kontraindikace týkající se těchto lézí a stavů byla mírně revidována a předepisujícímu lékaři bylo ponecháno o něco více prostoru pro klinické posouzení, pokud zvažuje uvedené léze a stavy jako absolutní kontraindikace.

Případná konzultace s odborníkem na koagulaci může být jasným řešením pro většinu lékařů akutního příjmu léčících závažnou krvácivou komplikaci při předávkování antikoagulačním přípravkem. Specifické doporučení v SPC by nicméně mohlo pomoci mladším lékařům a skutečnost, že je toto doporučení uvedeno v SPC přípravku Pradaxa a nikoli v SPC přípravků Xarelto a Eliquis, by mohla vést k nedorozuměním.

Proto se navrhuje doplnit body 4.3 a 4.9 SPC o informaci související s rizikem krvácení a léčbou krvácení.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry předloženými výborem PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se léčivého přípravku Eliquis se výbor CHMP domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku apixaban je příznivý pod podmínkou, že budou provedeny navržené změny v údajích o přípravku.

Výbor CHMP doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci.