

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 2,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda 2,5 mg tabletka powlekana zawiera 51 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Żółte, okrągłe tabletki (o średnicy 6 mm), z wytłoczonym napisem „893” po jednej stronie i „2½” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (ang. *transient ischaemic attack*, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni).

Dzieci i młodzież

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ): po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego u dorosłych

Zalecana dawka apiksabanu to 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Pierwszą dawkę należy zażyć 12-24 godziny po zabiegu chirurgicznym.

Decydując o czasie podania produktu po zabiegu chirurgicznym lekarze mogą rozważyć potencjalne korzyści wcześniejszej antykoagulacji w celu zapobiegania epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak również ryzyka związane z krwawieniem pooperacyjnym.

Pacjenci po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego
Zalecany czas trwania leczenia wynosi od 32 do 38 dni.

Pacjenci po zabiegu chirurgicznym stawu kolanowego
Zalecany czas trwania leczenia wynosi od 10 do 14 dni.

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf)

Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Zmniejszenie dawki

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych

Zalecana dawka apiksabanu do leczenia ostrej ZZG i leczenia ZP wynosi 10 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi, medycznymi wytycznymi, krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie).

Zalecana dawka apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innego leku przeciwzakrzepowego, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę, jak wskazano w Tabeli 1 poniżej (patrz również punkt 5.1).

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

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

Należy indywidualnie dostosować okres całego leczenia po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach wstępnego, pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży oparte jest na dawkowaniu dostosowanym do masy ciała. Zalecaną dawkę apiksabanu u dzieci i młodzieży ważących ≥ 35 kg przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu ŻChZZ i zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży ważących ≥ 35 kilogramów

	Dni 1–7		Dzień 8. i kolejne	
Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
≥ 35	10 mg dwa razy na dobę	20 mg	5 mg dwa razy na dobę	10 mg

W celu uzyskania informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg należy zapoznać się z charakterystykami produktów leczniczych Eliquis granulat w kapsułkach otwieranych oraz Eliquis granulat powlekany w saszetkach.

W oparciu o wytyczne dotyczące leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży czas trwania całego leczenia należy indywidualnie dostosować po starannym oszacowaniu stosunku korzyści z leczenia do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pomiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Zmiana leczenia

Zmianę leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt Eliquis (i odwrotnie) można przeprowadzić przy kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać jednocześnie tych produktów leczniczych.

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt Eliquis

U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na produkt Eliquis należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu Eliquis, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie < 2 .

Zmiana leczenia z produktu Eliquis na VKA

W przypadku zmiany leczenia z produktu Eliquis na VKA, produkt Eliquis należy nadal podawać pacjentom przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania produktu Eliquis i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu Eliquis. Jednoczesne podawanie produktu Eliquis i VKA należy kontynuować do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie ≥ 2 .

Pacjenci w podeszłym wieku

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego oraz leczenie zakrzepicy żył głębokich (ŻŻG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP — nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niezastawkowe migotanie przedsionków — nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit „Zmniejszenie dawki” na początku punktu 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli pacjenci

U dorosłych pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obowiązują następujące zalecenia:

- w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ŻŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2);
- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg, należy zmniejszyć dawkę (patrz podpunkt powyżej dotyczący zmniejszania dawki). Przy braku innych kryteriów wymagających zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała) nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) obowiązują następujące zalecenia (patrz punkty 4.4 i 5.2):

- w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ŻŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością;
- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

W oparciu o dane dotyczące stosowania u pacjentów dorosłych i ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2) nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Eliquis jest przeciwwskazany u dorosłych pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Eliquis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Produkt Eliquis może być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh). Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych - aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> 2 \times$ GGN lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu Eliquis w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eliquis należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Masa ciała

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego oraz leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAf) - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit „Zmniejszenie dawki” na początku punktu 4.2).

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała (patrz punkt 4.2).

Płeć

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej (NVAf)

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej mogą kontynuować leczenie apiksabanem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Pacjenci poddawani kardiowersji

U dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf), którzy wymagają wykonania kardiowersji, można rozpocząć lub kontynuować leczenie apiksabanem.

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwzakrzepowych, przed wykonaniem kardiowersji należy rozważyć wykluczenie skrzepliny w lewym przedsionku z zastosowaniem jednej z metod obrazowania diagnostycznego [np. echokardiografii przezprzełykowej (ang. *transesophageal echocardiography*, TEE) lub tomografii komputerowej (TK)], zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania.

Pacjentom rozpoczynającym leczenie apiksabanem przed wykonaniem kardiowersji należy podawać 5 mg apiksabanu dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek), aby zapewnić odpowiedni poziom antykoagulacji (patrz punkt 5.1). Jeśli pacjent spełnia kryteria zmniejszenia dawki, dawkowanie apiksabanu należy zmniejszyć do 2,5 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek) (patrz punkty „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej).

Jeśli kardiowersja stanie się konieczna, zanim możliwe będzie podanie 5 dawek apiksabanu, należy wówczas zastosować dawkę nasycającą 10 mg, a następnie lek podawać w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów spełniających kryteria zmniejszenia dawki (patrz punkty „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej) należy zastosować dawkę nasycającą 5 mg, a następnie lek podawać w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę nasycającą należy podać co najmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji (patrz punkt 5.1).

U wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji przed jej wykonaniem należy uzyskać potwierdzenie, że pacjent przyjmował apiksaban zgodnie z zaleceniami. Decyzje o rozpoczęciu leczenia apiksabanem i czasie jego trwania należy podejmować w oparciu o zawarte w wytycznych zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) i/lub poddani przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI)

Doświadczenia dotyczące stosowania apiksabanu w dawce zalecanej dla pacjentów z NVAf w skojarzeniu z lekami przeciwplatekowymi u pacjentów z OZW i/lub poddanych PCI po osiągnięciu hemostazy są ograniczone (patrz punkty 4.4, 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eliquis u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ. Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u noworodków i w innych wskazaniach (patrz także punkt 5.1). W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Eliquis u noworodków i dzieci, i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Eliquis u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia w zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej. Aktualne dane dotyczące profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Podanie doustne.

Eliquis należy przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wodą.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki Eliquis i sporządzić zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze glukozy (G5W), lub w soku jabłkowym bądź wymieszać z musiem jabłkowym i podać natychmiast doustnie (patrz punkt 5.2). Ewentualnie tabletki Eliquis można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub G5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo - żołądkowy (patrz punkt 5.2). Rozkruszone tabletki Eliquis pozostają stabilne w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym przez maksymalnie 4 godziny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi czynnik ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia. Może obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczko-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, eteksylat itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2), sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta, albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawienia

Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących apiksaban ze względu na objawy krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności po zastosowaniu apiksabanu w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem

krwawienia. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie apiksabanu (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny (patrz punkt 5.1).

Dla dorosłych dostępny jest swoisty antagonizujący lek (andeksanet alfa) odwracający działanie farmakodynamiczne apiksabanu. Nie ustalono jednak jego skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie koncentratów kompleksu protrombiny (ang. *prothrombin complex concentrate*, PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktów zawierających 4-czynnikowe PCC w celu zahamowania krwawienia u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z lekami przeciw płytkowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy.

Po zabiegach chirurgicznych nie zaleca się stosowania innych inhibitorów agregacji płytek krwi jednocześnie z apiksabanem (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym stosowanie pojedynczej lub podwójnej terapii przeciw płytkowej należy przeprowadzić szczegółową ocenę potencjalnych korzyści w kontekście możliwych zagrożeń przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i apiksabanu.

W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zwiększało ryzyko poważnego krwawienia podczas stosowania apiksabanu z 1,8% w skali roku do 3,4% w skali roku, jak też zwiększało ryzyko krwawienia podczas stosowania warfaryny z 2,7% do 4,6% w skali roku. W tym badaniu klinicznym jedynie ograniczona liczba pacjentów (2,1%) stosowała równocześnie podwójną terapię przeciw płytkową (patrz punkt 5.1).

Badanie kliniczne obejmowało pacjentów z migotaniem przedsionków oraz OZW i/lub poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary interventions*, PCI), u których planowany okres leczenia inhibitorem P2Y₁₂, w skojarzeniu z ASA albo bez jednoczesnego podawania ASA, oraz doustnym lekiem przeciwzakrzepowym [apiksabanem lub antagonistami witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*, VKA)] wynosił 6 miesięcy. Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie ASA u pacjentów leczonych apiksabanem zwiększa ryzyko dużego krwawienia zdefiniowanego według kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) lub krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże (ang. *clinically relevant non-major*, CRNM) z 16,4% do 33,1% w skali roku (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka po ostrym zespole wieńcowym bez migotania przedsionków, u których występowało wiele chorób współistniejących

dotyczących serca oraz innych układów i którzy otrzymywali ASA lub skojarzenie ASA z kłopidogrelem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia spełniającego kryteria ISTH wśród pacjentów otrzymujących apiksaban (5,13% w skali roku) w porównaniu z placebo (2,04% w skali roku).

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Stosowanie produktów trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego

Doświadczenia ze stosowaniem produktów trombolitycznych w celu leczenia ostrego udaru niedokrwinnego u pacjentów otrzymujących apiksaban są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, z lub bez migotania przedsionków. Z tego względu nie zaleca się stosowania apiksabanu w tym stanie.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z protezami zastawek serca, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej populacji pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak apiksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczoński, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne

Apiksaban należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym umiarkowanym lub wysokim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości krwawienia istotnego klinicznie lub w których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne.

Apiksaban należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym niskim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji bądź będzie łatwe do opanowania.

Jeżeli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, wówczas należy zachować ostrożność i brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Stosowanie apiksabanu należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę (w odniesieniu do kardiowersji patrz punkt 4.2).

U pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków nie ma konieczności przerywania leczenia apiksabanem (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Tymczasowe przerwanie stosowania leku

Odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym także apiksabanu, z powodu aktywnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na podwyższone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania apiksabanu z dowolnego powodu, leczenie należy wznowić możliwie jak najszybciej.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe

Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego, pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych są narażeni na ryzyko wystąpienia krwaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego porażenia. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika nadtwardówkowego lub jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. Stałe cewniki nadtwardówkowe lub dokanałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki apiksabanu. Pourazowe lub wielokrotne nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe może także zwiększać takie ryzyko. Pacjentów należy często kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń neurologicznych (np. drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych niezbędne jest pilne postawienie rozpoznania i pilne leczenie. Przed zastosowaniem interwencji centralnej, lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane z taką interwencją u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów, którzy mają otrzymywać leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce zakrzepów.

Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem apiksabanu u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym. Jeżeli istnieje taka potrzeba i w oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki produktu, między podaniem ostatniej dawki apiksabanu a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20-30 godzin (tj. 2 x okres półtrwania leku). Przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę produktu. Następną dawkę apiksabanu można podać nie wcześniej niż po upływie 5 godzin od usunięcia cewnika. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych przeciwkrzepliwych produktów leczniczych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu apiksabanu w obecności blokady centralnej.

Brak dostępnych danych dotyczących czasu założenia lub usunięcia cewnika centralnego u dzieci i młodzieży przyjmujących apiksaban. W takich przypadkach należy zaprzestać stosowania apiksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.

Pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych, apiksaban nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być narażeni na wysokie ryzyko zarówno żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia. Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów z chorobą nowotworową, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dorośli pacjenci

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu we krwi są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie należy podawać tego produktu tym pacjentom (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem może zwiększać się ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2).

Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia.

Masa ciała

U dorosłych mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Apiksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Eliquis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Produkt Eliquis należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych $AlAT/AspAT > 2 \times GGN$ oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times GGN$, zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym apiksaban należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Interakcje z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P (P-gp)

Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie układowymi silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Wymienione produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie (patrz punkt 4.5) lub więcej w obecności dodatkowych czynników, które zwiększają ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek).

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp

Równoczesne stosowanie apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o ~50%. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano zmniejszoną skuteczność oraz zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 oraz P-gp w porównaniu do stosowania apiksabanu w monoterapii.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia (patrz punkt 4.5):

- apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP;
- nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ZZG i leczeniu ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Operacyjne leczenie złamania szyjki kości udowej

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych operacyjnemu leczeniu złamania szyjki kości udowej. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

Parametry laboratoryjne

Zgodnie z oczekiwaniami, w świetle mechanizmu działania apiksabanu, lek ten wpływa na wyniki badań krzepnięcia [np. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)]. Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były małe i wykazywały wysoką zmienność (patrz punkt 5.1).

Informacje o substancjach pomocniczych

Eliquis zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę), silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp, prowadziło do dwukrotnego zwiększenia średniego pola powierzchni pod krzywą (AUC) apiksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia średniego maksymalnego stężenia ($C_{\max}$) apiksabanu.

Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych układowo silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem) (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne, które nie są uważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. amiodaron, klarytromycyna, diltiazem, flukonazol, naproksen, chinidyna, werapamil), mogą w pewnym stopniu zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu. Podczas jednoczesnego podawania apiksabanu z substancjami, które nie są silnymi inhibitorami CYP3A4 ani P-gp, nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu. Na przykład diltiazem (w dawce 360 mg raz na dobę), uznawany za umiarkowanego inhibitora CYP3A4 i słabego inhibitora P-gp, prowadził do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC i 1,3-krotnego zwiększenia $C_{\max}$ apiksabanu. Naproksen (pojedyncza dawka 500 mg), inhibitor P-gp niebędący inhibitorem CYP3A4, prowadził do 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i $C_{\max}$ apiksabanu. Klarytromycyna (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), inhibitor P-gp oraz silny inhibitor CYP3A4, prowadziła do 1,6-krotnego i 1,3-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i $C_{\max}$ apiksabanu.

Induktory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4 i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i $C_{\max}$ apiksabanu odpowiednio o około 54% i 42%. Jednoczesne stosowanie apiksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem) może także prowadzić do zmniejszenia stężenia apiksabanu w osoczu. Nie ma potrzeby dostosowania dawki apiksabanu w trakcie stosowania takich produktów leczniczych, jednakże w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym apiksaban nie jest zalecany w leczeniu ZZG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi, SSRI/SNRI i NLPZ

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane, z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków (patrz punkt 4.3).

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedynczej dawki 40 mg) i apiksabanu (pojedynczej dawki 5 mg) obserwowano addytywny wpływ na zahamowanie czynności czynnika krzepnięcia Xa.

Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych po jednoczesnym podawaniu apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 325 mg raz na dobę.

Apiksaban podawany jednocześnie z kłopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub ze skojarzeniem kłopidogrelu 75 mg i ASA 162 mg raz na dobę, lub z prasugrelem (60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) w badaniach fazy I, nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia lub dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wyników badań krzepnięcia (PT, INR i aPTT) było spójne z działaniem apiksabanu stosowanego w monoterapii.

Naproksen (w dawce 500 mg), inhibitor P-gp, prowadził do odpowiednio 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu. Obserwowano odpowiednie wydłużenie wyników badań krzepnięcia dla apiksabanu. Nie obserwowano żadnych zmian wpływu naproksenu na agregację płytek krwi wywołaną przez kwas arachidonowy ani klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu apiksabanu i naproksenu.

Pomimo tych obserwacji, u niektórych osób po podawaniu produktów przeciwplatekowych jednocześnie z apiksabanem, można zaobserwować bardziej wyraźną odpowiedź farmakodynamiczną. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z lekami SSRI lub SNRI, NLPZ, ASA i/lub inhibitorami P2Y₁₂, gdyż te produkty lecznicze zwykle zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (na przykład antagonistami receptora GPIIb/IIIa, dipirydamolem, dekstranem lub sulfinpirazonem) albo lekami trombolitycznymi jest ograniczone. Ponieważ te produkty lecznicze zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z apiksabanem (patrz punkt 4.4).

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Inne terapie towarzyszące

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych, gdy jednocześnie podawano apiksaban z atenololem lub famotydyną. Jednoczesne podawanie apiksabanu w dawce 10 mg z atenololem w dawce 100 mg nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu. Po jednoczesnym podaniu tych dwóch produktów leczniczych, średnie AUC i C_{max} apiksabanu były o 15% i 18% niższe, niż po podaniu samego apiksabanu. Jednoczesne podanie 10 mg apiksabanu z 40 mg famotydyny nie wywierało wpływu na AUC i C_{max} apiksabanu.

Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* apiksaban, stosowany w stężeniach znacznie większych od maksymalnego stwierdanego u pacjentów stężenia w osoczu, nie wywierał hamującego wpływu na aktywność CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ani CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) i wywierał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Apiksaban w stężeniu do $20 \mu M$ nie indukował CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Z tego powodu nie należy oczekiwać wpływu apiksabanu na klirens metaboliczny jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez te enzymy. Apiksaban nie jest istotnym inhibitorem P-gp.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych osobników, jak opisano poniżej, apiksaban nie wywierał istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, naproksenu ani atenololu.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie apiksabanu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny (w dawce 0,25 mg raz na dobę), substratu P-gp, nie wpływało na AUC ani C_{max} digoksyny. W związku z tym apiksaban nie hamuje transportu substratu, w którym pośredniczy P-gp.

Naproksen

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i naproksenu (500 mg), powszechnie stosowanego NLPZ, nie wywierało żadnego wpływu na AUC ani C_{max} naproksenu.

Atenolol

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i atenololu (100 mg), powszechnie stosowanego leku beta-adrenolitycznego, nie wpływało na farmakokinetykę atenololu.

Węgiel aktywny

Podanie węgla aktywnego zmniejsza ekspozycję na apiksaban (patrz punkt 4.9).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży.

Powyższe dane dotyczące interakcji uzyskano u dorosłych, a ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania apiksabanu u kobiet ciężarnych. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na występowanie żadnego bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, zaleca się unikać stosowania apiksabanu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy apiksaban lub jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Dostępne dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują na wydzielanie apiksabanu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć istnienia ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać leczenie apiksabanem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach, którym podawano apiksaban, nie wykazały wpływu produktu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Eliquis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

U dorosłych bezpieczeństwo apiksabanu zostało sprawdzone w 7 badaniach klinicznych fazy III u ponad 21 000 pacjentów: u ponad 5 000 pacjentów w badaniach dotyczących zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) i u ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz

zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji przez 20 dni, 1,7 lat i 221 dni, odpowiednio (patrz punkt 5.1).

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil działań niepożądanych wraz z częstością występowania według wskazania przedstawiono w Tabeli 3).

W badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. W badaniach porównujących apiksaban z enoksaparyną ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 10%.

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania poważnych krwawień wewnątrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

W badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną oraz 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo (patrz punkt 5.1).

Tabela działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia działania niepożądane pogrupowane według działów klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) – u dorosłych, u których ten produkt leczniczy stosowano w ramach zapobiegania epizodom ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) oraz leczenia ZZG i ZP, zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP, jak również u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat, u których ten produkt stosowano w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Dane dotyczące częstości działań niepożądanych u dzieci i młodzieży, przedstawione w tabeli 3, pochodzą z badania CV185325, w którym pacjenci otrzymywali apiksaban w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Tabela 3: Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>				
Niedokrwistość	Często	Często	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Często [‡]
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często*	Często
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Krwotok śródmózgowy [†]	Częstość nieznana	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia oka</i>				
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Rzadko	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
Krwawienie, krwiak	Często	Często	Często	Często
Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)	Niezbyt często	Często	Niezbyt często	Często
Krwawienie wewnątrzbrzuszne	Częstość nieznana	Niezbyt często	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Często	Często	Bardzo często
Krwioplucie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie w obrębie układu oddechowego	Częstość nieznana	Rzadko	Rzadko	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności	Często	Często	Często	Często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Niezbyt często	Często	Często	Częstość nieznana
Krwawienie z żyłaków odbytu	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie z jamy ustnej	Częstość nieznana	Niezbyt często	Często	Częstość nieznana
Krwawe stolce	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Rzadko	Często	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	Częstość nieznana	Rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Niezbyt często	Często	Często	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
Wysypka	Częstość nieznana	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Rumień wielopostaciowy	Częstość nieznana	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
Krwawienie w obrębie mięśni	Rzadko	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
Krwiomocz	Niezbyt często	Często	Często	Często
Nefropatia związana z antykoagulantami	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Bardzo często [§]
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
Krwawienie w miejscu podania leku	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Badania diagnostyczne</i>				
Dodatni wynik badania na krew utajoną	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>				
Wylew podskórny	Często	Często	Często	Często
Krwawienie pooperacyjne (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwawienie w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie urazowe	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

* W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu.

† Termin „krwotok śródmózgowy” odnosi się do wszelkich krwotoków śródczaszkowych lub wewnątrzrdzeniowych (na przykład udar krwotoczny mózgu, krwotok do skorupy mózgowia, krwotok do mózdzku, krwawienie dokomorowe lub krwotok podtwardówkowy).

‡ Obejmuje to reakcję anafilaktyczną, nadwrażliwość na leki i nadwrażliwość.

§ Obejmuje obfite krwawienie miesięczkowe, krwawienie międzymiesiączkowe i krwotok z pochwy.

Zastosowaniu apiksabanu może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub nasilenia krwawienia (patrz punkty 4.4. i 5.1).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania apiksabanu oceniano w 1 badaniu klinicznym fazy I oraz w 3 badaniach klinicznych fazy II/III, z udziałem 970 pacjentów. Spośród nich 568 otrzymało co najmniej jedną dawkę apiksabanu, a średni łączny czas ekspozycji wynosił odpowiednio 1, 24, 331 i 80 dni (patrz punkt 5.1). Pacjenci otrzymywali dawki apiksabanu dostosowane do ich masy ciała, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do wieku.

Ogólnie profil bezpieczeństwa apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat był podobny do tego u dorosłych i był na ogół spójny w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy (informacje na temat profilu działań niepożądanych i ich częstości występowania w zależności od wskazania przedstawiono w tabeli 3).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie apiksabanu może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej, przetoczenia świeżo mrożonego osocza lub podawania leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach klinicznych apiksaban podawany doustnie zdrowym osobom dorosłym w dawkach do 50 mg na dobę przez 3-7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie wywierał klinicznie istotnych reakcji niepożądanych.

U zdrowych osób dorosłych podanie węgla aktywnego 2 i 6 godzin po spożyciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszało średnią wartość AUC apiksabanu o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na wartość C_{max} . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny oraz 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywny odpowiednio 2 i 6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Zatem podanie węgla aktywnego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

W sytuacjach, w których niezbędne jest odwrócenie efektu przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dla dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa) (patrz punkt 4.4). Można także rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa.

U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych apiksabanu ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Jednakże nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających

4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano apiksaban. Obecnie nie ma doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę zmodyfikować w oparciu o stopień zmniejszenia krwawienia.

Nie określono swoistego antagonizującego leku (andeksanet alfa) odwracającego działanie farmakodynamiczne apiksabanu u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego dla andeksanetu alfa). Można również rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie PCC lub rekombinowanego czynnika VIIa.

W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku poważnego krwawienia należy rozważyć konsultację eksperta w dziedzinie krzepnięcia krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor czynnika Xa, kod ATC: B01AF02

Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żylniej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Działanie farmakodynamiczne

Działania farmakodynamiczne apiksabanu są pochodną mechanizmu działania produktu (hamowania czynnika Xa). W wyniku zahamowania czynnika Xa apiksaban prowadzi do wydłużenia wyników badań krzepnięcia, takich jak czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). U dorosłych stwierdzane zmiany wyników tych badań krzepnięcia dla oczekiwanej dawki terapeutycznej są małe i wykazują dużą zmienność. Nie zaleca się posługiwania tymi badaniami dla oceny działania farmakodynamicznego apiksabanu. W teście generacji trombiny apiksaban zmniejszał endogenny potencjał trombiny będący miarą wytwarzania trombiny w osoczu ludzkim.

Apiksaban wykazuje także działanie hamujące aktywność czynnika Xa, na co wskazuje spadek aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielu komercyjnych zestawach hamowania aktywności czynnika Xa, jednakże wyniki różnią się w zależności od zestawu. Dane z badań klinicznych z udziałem dorosłych są dostępne tylko dla testu chromogennego heparyny Rotachrom®. Działanie hamujące aktywność czynnika Xa wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, osiągając maksymalną wartość w momencie wystąpienia maksymalnego stężenia apiksabanu w osoczu krwi. Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa jest w przybliżeniu liniowa w szerokim zakresie dawek apiksabanu. Wyniki badań apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a AXA jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u dorosłych. Stanowi to potwierdzenie udokumentowanego mechanizmu działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa.

Tabela 4 poniżej przedstawia przewidywaną ekspozycję na lek i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym dla każdego wskazania u dorosłych. U pacjentów przyjmujących apiksaban

w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego wyniki wskazują na mniejszą niż 1,6-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków przyjmujących apiksaban w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej, wyniki wskazują na mniejszą niż 1,7-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym. U pacjentów przyjmujących apiksaban w leczeniu ZZG i ZP lub w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP, wyniki wskazują na mniejszą niż 2,2-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym.

Tabela 4: Przewidywana ekspozycja na apiksaban i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym

	Apiksaban C_{max} (ng/ml)	Apiksaban C_{min} (ng/ml)	Apiksaban maksymalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./ml)	Apiksaban minimalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./ml)
	Mediana [5./95. percentyl]			
<i>Zapobieganie ŻChZZ: po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej: NVAF</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dwa razy na dobę	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dwa razy na dobę	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dwa razy na dobę	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populacja, w której dawka została dostosowana na podstawie 2 z 3 kryteriów zmniejszenia dawki w badaniu ARISTOTLE.

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagła operacja.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych apiksabanu z udziałem dzieci i młodzieży do pomiaru aktywności apiksabanu używano testu STA[®] Liquid Anti-Xa. Wyniki uzyskane w tych badaniach wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa (AXA) jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u osób dorosłych. Stanowi to potwierdzenie udokumentowanego mechanizmu działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa.

W przedziałach wagowych od 9 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185155 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, co

odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 30,3 (22) ng/ml i 80,8 (16,8) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.

W przedziałach wagowych od 6 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185362 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 67,1 (30,2) ng/ml do 213 (41,7) ng/ml, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 71,3 (61,3) ng/ml i 230 (39,5) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

W przedziałach wagowych od 6 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185325 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 47,1 (57,2) ng/ml do 146 (40,2) ng/ml, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{min} i C_{max} wynoszącym 50 (54,5) ng/ml i 144 (36,9) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Przewidywana ekspozycja na lek w stanie stacjonarnym i zahamowanie aktywności czynnika Xa (aktywność anty-Xa) w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży sugeruje, że zmiany stężenia apiksabanu i poziomu AXA od wartości szczytowych do wartości minimalnych w stanie stacjonarnym były w przybliżeniu 3-krotne (min., maks.: od 2,65 do 3,22) w całej populacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie ŻChZZ: po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

Program badań klinicznych apiksabanu został zaprojektowany w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w zapobieganiu ŻChZZ u wielu dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. W dwóch kluczowych, prowadzonych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, międzynarodowych badaniach, porównujących apiksaban w dawce 2,5 mg, podawanej doustnie dwa razy na dobę (4236 pacjentów) z enoksaparyną w dawce 40 mg raz na dobę (4228 pacjentów), zrandomizowano w sumie 8464 pacjentów, w tym 1262 pacjentów (618 w grupie apiksabanu) w wieku co najmniej 75 lat, 1004 pacjentów (499 w grupie apiksabanu) z niską masą ciała (≤ 60 kg), 1495 pacjentów (743 w grupie apiksabanu) z BMI ≥ 33 kg/m² i 415 pacjentów (203 w grupie apiksabanu) z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

W badaniu ADVANCE-3 wzięło udział 5407 pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego, a w badaniu ADVANCE-2 wzięło udział 3057 pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu kolanowego. Pacjenci otrzymywali apiksaban w dawce 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę, lub enoksaparynę w dawce 40 mg, podskórnie, raz na dobę. Pierwszą dawkę apiksabanu podawano od 12 do 24 godzin po operacji, natomiast podawanie enoksaparyny rozpoczynano od 9 do 15 godzin przed operacją. Zarówno apiksaban, jak i enoksaparynę podawano przez 32-38 dni w badaniu ADVANCE-3 i przez 10-14 dni w badaniu ADVANCE-2.

Na podstawie wywiadu chorobowego stwierdzono, że wśród uczestników badania ADVANCE-3 i ADVANCE-2 (8464 pacjentów) 46% miało nadciśnienie tętnicze, 10% - hiperlipidemię, 9% – cukrzycę, a 8% - chorobę wieńcową.

W grupie leczonej apiksabanem uzyskano statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, złożonego ze wszystkich przypadków ŻChZZ/wszystkie przypadki zgonu z dowolnej przyczyny oraz punktu końcowego o charakterze poważnego zdarzenia w przebiegu ŻChZZ, obejmującego proksymalną zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną nieprowadzącą do zgonu i zgon związany z ŻChZZ, w porównaniu z enoksaparyną, u pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (patrz Tabela 5).

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności z kluczowych badań III fazy

Badanie	ADVANCE-3 (staw biodrowy)			ADVANCE-2 (staw kolanowy)		
Badane leczenie Dawka	Apiksaban 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę	Enoksaparyna 40 mg podskórnie, raz na dobę	Wartość p	Apiksaban 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę	Enoksaparyna 40 mg podskórnie raz na dobę	Wartość p
Czas trwania leczenia	35 ± 3 dni	35 ± 3 dni		12 ± 2 dni	12 ± 2 dni	
Suma ŻChZZ/zgonów z dowolnego powodu						
Liczba zdarzeń/pacjentów	27/1949 1,39%	74/1917 3,86%	< 0,000 1	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Odsetek zdarzeń						
Względne ryzyko 95% przedział ufności (CI)	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Duże zdarzenia w przebiegu ŻChZZ						
Liczba zdarzeń/pacjentów	10/2199 0,45%	25/2195 1,14%	0,0107	13/1195 1,09%	26/1199 2,17%	0,0373
Odsetek zdarzeń						
Względne ryzyko 95% CI	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Częstość występowania punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, obejmujących duże i CRNM krwawienie oraz wszystkie krwawienia, była podobna u pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg i enoksaparynę w dawce 40 mg (patrz Tabela 6). Wszystkie kryteria rozpoznawania krwawienia obejmowały krwawienie z operowanego miejsca.

Tabela 6: Wyniki dotyczące krwawienia z kluczowych badań III fazy*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę 35 ± 3 dni	Enoksaparyna 40 mg podskórnie, raz na dobę 35 ± 3 dni	Apiksaban 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę 12 ± 2 dni	Enoksaparyna 40 mg podskórnie, raz na dobę 12 ± 2 dni
Wszyscy pacjenci otrzymujący lek	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Okres otrzymywania produktu¹				
Duże	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Zakończone zgonem	0	0	0	0
Duże + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Wszystkie	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Okres otrzymywania produktu po operacji²				
Duże	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Zakończone zgonem	0	0	0	0
Duże + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Wszystkie	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Wszystkie kryteria rozpoznawania krwawienia obejmowały krwawienie z operowanego miejsca

¹ Uwzględniono zdarzenia występujące po podaniu pierwszej dawki enoksaparyny (przed operacją)

² Uwzględniono zdarzenia występujące po podaniu pierwszej dawki apiksabanu (po operacji)

Ogólna częstotliwość występowania działań niepożądanych, takich jak krwawienie, niedokrwistość oraz nieprawidłowa aktywność aminotransferaz (np. aktywność ALAT) były liczbowo niższe u pacjentów stosujących apiksaban w porównaniu do enoksaparyny w badaniach II i III fazy po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.

W badaniu dotyczącym operacji protezoplastyki stawu kolanowego w okresie leczenia w ramieniu apiksabanu stwierdzono 4 przypadki zatorowości płucnej, podczas gdy w ramieniu enoksaparyny nie stwierdzono żadnego przypadku. Nie wyjaśniono tej większej liczby przypadków zatorowości płucnej.

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf)

Łącznie 23 799 dorosłych pacjentów przydzielono losowo do grup leczenia w ramach programu badań klinicznych (ARISTOTLE: porównanie apiksabanu z warfaryną, AVERROES: porównanie apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym), w tym 11 927 pacjentów do grup otrzymujących apiksaban. Celem tego programu badań było wykazanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz z jednym lub więcej dodatkowych czynników ryzyka, takich jak:

- przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA)
- wiek ≥ 75 lat
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca
- objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II).

Badanie ARISTOTLE

W badaniu ARISTOTLE zrandomizowano łącznie 18 201 dorosłych pacjentów do grupy podwójnie zaślepiętego leczenia apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (bądź 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów [4,7%], patrz punkt 4.2) lub warfaryną (docelowy zakres INR: 2,0-3,0); pacjenci otrzymywali badaną substancję czynną średnio przez 20 miesięcy. Średni wiek pacjentów wynosił 69,1 lat, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,1, a u 18,9% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz Tabela 7) w porównaniu z warfaryną.

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N=9120 n (%/rok)	Warfaryna N=9081 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
Udar mózgu lub zatorowość systemowa	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Udar mózgu				
niedokrwienny lub nieokreślony	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
krwotoczny	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Zatorowość systemowa	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Wśród pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia warfaryną mediana wartości procentowej czasu w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2–3) wynosiła 66%.

W grupie apiksabanu zaobserwowano redukcję częstości występowania udarów i zatorowości systemowej w porównaniu z warfaryną przy różnych poziomach TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartyle wartości TTR w danym ośrodku współczynnik ryzyka dla apiksabanu w porównaniu z warfaryną wynosił 0,73 (95% CI: 0,38; 1,40).

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, jakimi były poważne krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny, przetestowano z zastosowaniem określonej z góry hierarchicznej strategii testowania w celu kontrolowania ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu. Wykazano również statystycznie istotną przewagę w obu kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, którymi były poważne krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 8).

W przypadku częstszego monitorowania INR zaobserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze.

Tabela 8: Drugorzędowe punkty końcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9088 n (%/rok)	Warfaryna N = 9052 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia związane z krwawieniem				
Poważne*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Śmiertelne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Wewnątrz- czaszkowe	52 (0,33)	122 (0,80)		
Poważne + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Wszystkie	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Inne punkty końcowe				
Zgon z dowolnej przyczyny	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Zawał mięśnia sercowego	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

† Klinicznie istotne inne niż duże krwawienie (ang. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM).

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu ARISTOTLE wynosił 1,8% w grupie apiksabanu oraz 2,6% w grupie warfaryny.

Wyniki oceny skuteczności w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z podstawowymi wynikami dotyczącymi skuteczności uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) wynosiła 0,76% w skali roku po zastosowaniu apiksabanu oraz 0,86% w skali roku po zastosowaniu warfaryny.

Wyniki dotyczące występowania poważnych krwawień w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z wynikami uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Badanie AVERROES

W badaniu AVERROES uczestniczyło łącznie 5598 dorosłych pacjentów uznanych za nieodpowiednich kandydatów do zastosowania VKA przez badaczy; pacjentom tym przydzielono losowo leczenie z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę (lub 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów [6,4%], patrz punkt 4.2) lub leczenie z zastosowaniem ASA. ASA podawano w pojedynczej dawce dobowej 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) lub 324 mg (6,6%), według uznania badacza. Pacjenci otrzymywali badaną substancję czynną średnio przez 14 miesięcy. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 roku, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,0, a u 13,6% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

Typowe przyczyny niezakwalifikowania do terapii VKA w badaniu AVERROES obejmowały brak możliwości lub niskie prawdopodobieństwo wykonywania oznaczeń wskaźnika INR w wymaganych odstępach czasu (42,6%), odmowę przyjmowania preparatów VKA ze strony pacjenta (37,4%), wynik CHADS₂ = 1 i niezalecenie VKA przez lekarza (21,3%), ryzyko niestosowania się przez pacjenta do

instrukcji przyjmowania produktu leczniczego VKA (15,0%) oraz istniejące lub przewidywane trudności w kontaktowaniu się z pacjentem w przypadku konieczności pilnej zmiany dawki (11,7%).

Badanie AVERROES przerwano przedterminowo w wyniku zalecenia niezależnej Komisji Monitorowania Danych, ze względu na uzyskanie wyraźnych dowodów na redukcję częstości występowania udarów mózgu i zatorowości systemowej przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu AVERROES wynosił 1,5% w grupie apiksabanu oraz 1,3% w grupie kwasu acetylosalicylowego (ASA).

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu, niedokrwinnemu lub nieokreślonymu) lub zatorowości systemowej (patrz Tabela 9) w porównaniu z ASA.

Tabela 9: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2807 n (%/rok)	ASA N = 2791 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Udar mózgu lub zatorowość systemowa*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Udar mózgu				
niedokrwienno lub nieokreślony	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
krwotoczny	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Zatorowość systemowa	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Udar mózgu, zatorowość systemowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Zawał mięśnia sercowego	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Zgon z przyczyn naczyniowych	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Zgon z dowolnej przyczyny†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Oszacowane z zastosowaniem strategii testów sekwencyjnych w celu kontroli ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu.

† Drugorzędowy punkt końcowy.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą apiksabanu i grupą ASA (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Zdarzenia związane z krwawieniem u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2798 n (%/rok)	ASA N = 2780 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Poważne*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Ze skutkiem śmiertelnym, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Wewnątrzczasz- kowe, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Poważne + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Wszystkie	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

† Klinicznie istotne inne niż duże krwawienie (ang. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM).

Pacjenci z NVAF oraz OZW i (lub) poddani PCI

Przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne AUGUSTUS z układem czynnikowym 2 na 2, z udziałem 4614 dorosłych pacjentów z NVAF, u których wystąpił OZW (43%) i/lub u których przeprowadzono PCI (56%). Wszystkich pacjentów poddano leczeniu podstawowemu z zastosowaniem inhibitora P2Y₁₂ (klopidogrelu: 90,3%) przepisano zgodnie z lokalnymi zasadami postępowania medycznego.

Po upływie nie więcej niż 14 dni od wystąpienia OZW i (lub) przeprowadzenia PCI pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę (2,5 mg dwa razy na dobę, jeśli spełnione były co najmniej dwa kryteria dotyczące zmniejszenia dawki; 4,2% pacjentów otrzymywało zmniejszoną dawkę) lub VKA albo do grupy otrzymującej ASA (81 mg raz na dobę) lub placebo. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 lat; u 94% zrandomizowanych pacjentów uzyskano wynik > 2 w skali CHA₂DS₂-VASc, a u 47% pacjentów uzyskano wynik > 3 w skali HAS-BLED. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej VKA odsetek czasu, w którym wskaźnik INR utrzymywał się w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2–3), wynosił 56%, odsetek czasu, w którym wskaźnik INR znajdował się poniżej TTR, wynosił 32%, natomiast odsetek czasu, w którym wskaźnik INR znajdował się powyżej TTR, wynosił 12%.

Głównym celem badania AUGUSTUS była ocena bezpieczeństwa, a pierwszorzędowym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo było duże krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże. W analizie porównującej grupę otrzymującą apiksaban z grupą otrzymującą VKA pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo - duże krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże - w 6 miesiącu wystąpił u 241 (10,5%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 332 (14,7%) w grupie otrzymującej VKA (HR = 0,69, 95% CI: 0,58, 0,82; dwustronna wartość p < 0,0001 dla hipotezy nienizszości i wartość p < 0,0001 dla hipotezy wyższości w stosunku do leku porównawczego). W grupie pacjentów otrzymujących VKA dodatkowe analizy podgrup według TTR wykazały, że najwyższy odsetek krwawień był związany z najniższym kwartylem TTR. Odsetek krwawień był podobny w grupie otrzymującej apiksaban i grupie z najwyższym kwartylem TTR.

W analizie porównującej grupę otrzymującą ASA z grupą otrzymującą placebo pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo - poważne krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże - w 6 miesiącu wystąpił u 367 (16,1%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 204 (9,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo (HR = 1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; dwustronna wartość p < 0,0001).

W szczególności, u pacjentów leczonych apiksabanem duże krwawienia lub krwawienia istotne klinicznie inne niż duże wystąpiły u 157 (13,7%) pacjentów w grupie leczonej ASA i u 84 (7,4%) w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów leczonych VKA duże krwawienia lub krwawienia istotne klinicznie inne niż duże wystąpiły u 208 (18,5%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 122 (10,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Inne wyniki leczenia oceniano jako drugorzędowy cel badania przy zastosowaniu złożonych punktów końcowych.

W analizie porównującej grupę leczoną apiksabanem z grupą leczoną VKA złożony punkt końcowy, czyli zgon lub ponowna hospitalizacja, wystąpił u 541 (23,5%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 632 (27,4%) pacjentów w grupie otrzymującej VKA. Złożony punkt końcowy, czyli zgon lub epizod niedokrwienności (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica w stencie lub pilna rewaskularyzacja), wystąpił u 170 (7,4%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 182 (7,9%) pacjentów w grupie otrzymującej VKA.

W analizie porównującej grupę otrzymującą ASA z grupą otrzymującą placebo złożony punkt końcowy, czyli zgon lub ponowna hospitalizacja, wystąpił u 604 (26,2%) pacjentów w grupie leczonej ASA i u 569 (24,7%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Złożony punkt końcowy, czyli zgon lub epizod niedokrwienności (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica w stencie lub pilna rewaskularyzacja), wystąpił u 163 (7,1%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 189 (8,2%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Do otwartego, wieloośrodkowego badania klinicznego EMANATE włączono 1500 dorosłych pacjentów zakwalifikowanych do kardiowersji z powodu NVAF, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwzakrzepowych lub otrzymali je w czasie krótszym niż 48 godzin. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej apiksaban lub grupy otrzymującej heparynę i/lub VKA w ramach profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych. Po otrzymaniu co najmniej 5 dawek apiksabanu w wysokości 5 mg dwa razy na dobę [lub, u wybranych pacjentów, w wysokości 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2)] pacjenci zostali poddani kardiowersji elektrycznej i/lub farmakologicznej. U pacjentów wymagających wcześniejszej kardiowersji zabieg ten wykonano nie wcześniej niż 2 godziny po podaniu dawki nasycającej 10 mg [lub, u wybranych pacjentów, dawki nasycającej 5 mg (patrz punkt 4.2)]. W grupie otrzymującej apiksaban 342 pacjentów otrzymało dawkę nasycającą (z czego 331 pacjentów otrzymało dawkę 10 mg, a 11 pacjentów dawkę 5 mg).

W grupie otrzymującej apiksaban ($n = 753$) u żadnego z pacjentów (0%) nie wystąpił udar mózgu, natomiast w grupie otrzymującej heparynę i/lub VKA ($n = 747$; RR 0,00; 95% CI 0,00; 0,064) udar mózgu wystąpił u 6 pacjentów (0,80%). Zgon z dowolnej przyczyny odnotowano w przypadku 2 pacjentów (0,27%) w grupie otrzymującej apiksaban i w przypadku 1 pacjenta (0,13%) w grupie otrzymującej heparynę i/lub VKA. Nie zgłoszono żadnych przypadków zatorowości obwodowej.

Duże krwawienia i krwawienia CRNM wystąpiły, odpowiednio, u 3 (0,41%) i 11 (1,50%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban oraz u 6 (0,83%) i 13 (1,80%) pacjentów w grupie otrzymującej heparynę i/lub VKA.

W badaniu tym, które miało charakter eksploracyjny, wykazano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo profilaktycznego stosowania apiksabanu oraz heparyny i/lub VKA przed kardiowersją.

Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP

Program badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów (AMPLIFY: porównanie apiksabanu z enoksaparyną/warfaryną, AMPLIFY-EXT: porównanie apiksabanu z placebo) zaprojektowano, aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w leczeniu ZZG i (lub) ZP (AMPLIFY), a także w przedłużonej terapii w zapobieganiu nawrotowej ZZG i (lub) ZP po 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego ZZG i (lub) ZP (AMPLIFY-EXT). Oba badania były randomizowanymi, prowadzonymi w grupach równoległych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, międzynarodowymi badaniami z udziałem pacjentów z objawową proksymalną ZZG lub objawową ZP. Wszystkie kluczowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności były weryfikowane przez niezależną komisję objętą ślepą próbą.

Badanie AMPLIFY

W badaniu AMPLIFY łącznie 5 395 dorosłych pacjentów zrandomizowano do grupy leczenia apiksabanem w dawce 10 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie apiksabanem w dawce 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez 6 miesięcy, bądź do grupy enoksaparyny podawanej w dawce 1 mg/kg, podskórnie, dwa razy na dobę przez co najmniej 5 dni (aż do czasu uzyskania wartości wskaźnika INR ≥ 2) i warfaryny podawanej doustnie przez 6 miesięcy (docelowy zakres INR: 2,0-3,0).

Średni wiek pacjentów wynosił 56,9 roku, a u 89,8% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ.

W przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy warfaryny średni procent czasu w przedziale terapeutycznym (INR 2,0-3,0) wynosił 60,9. Dla apiksabanu wykazano redukcję częstości występowania nawrotowej objawowej ŻChZZ lub zgonów związanych z ŻChZZ dla różnych poziomów TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartylu przedziału TTR w danym ośrodku ryzyko względne dla apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną wynosiło 0,79 (95% CI: 0,39; 1,61).

W badaniu tym wykazano, że apiksaban jest co najmniej równoważny enoksaparynie/warfarynie pod względem złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była zweryfikowana nawrotowa, objawowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon związany z ŻChZZ (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoksaparyna/ Warfaryna N=2635 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
ŻŻG	20 (0,7)	33 (1,2)	
ZP	27 (1,0)	23 (0,9)	
zgon związany z ŻChZZ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ŻChZZ, zgon związany z ŻChZZ, lub poważne krwawienie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Co najmniej równoważny w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną (wartość $p < 0,0001$)

Skuteczność apiksabanu w początkowym leczeniu ŻChZZ była zbliżona w grupach pacjentów, którzy byli leczeni z powodu ZP [ryzyko względne 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] lub ŻŻG [ryzyko względne 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Skuteczność była ogólnie zbliżona we wszystkich podgrupach, w tym wyróżnionych na podstawie wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI), czynności nerek, stopnia ciężkości ocenianej ZP, lokalizacji zakrzepu w ŻŻG, a także wcześniejszego parenteralnego podawania heparyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania było poważne krwawienie. W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania [ryzyko względne 0,31; 95% przedział ufności (0,17; 0,55), wartość $p < 0,0001$] (patrz Tabela 12).

Tabela 12: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2676 n (%)	Enoksaparyna/ Warfaryna N=2689 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
Poważne	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Poważne + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Niewielkie	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Wszystkie	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Częstość występowania zweryfikowanego poważnego krwawienia oraz krwawienia CRNM w dowolnej lokalizacji anatomicznej była ogólnie mniejsza w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/warfaryny. Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH poważne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 6 (0,2%) pacjentów leczonych apiksabanem oraz u 17 (0,6%) pacjentów leczonych enoksaparyną/warfaryną.

Badanie AMPLIFY-EXT

W badaniu AMPLIFY-EXT łącznie 2 482 dorosłych pacjentów zrandomizowano do grup leczonych apiksabanem 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę, apiksabanem 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę lub placebo przez 12 miesięcy po zakończeniu 6 lub 12 miesięcy wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego. Wśród nich 836 pacjentów (33,7%) uczestniczyło w badaniu AMPLIFY przed włączeniem do badania AMPLIFY-EXT.

Średni wiek wynosił 56,7 roku, a u 91,7% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ.

W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę obu dawek apiksabanu w porównaniu z placebo pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, którym była nawrotowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 13).

Tabela 13: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban 2,5 mg (N=840)	Apiksaban 5,0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Ryzyko względne (95% CI)	
				Apiksaban 2,5 mg w porównaniu z placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo
	n (%)				
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [¥]	0,19 (0,11; 0,33) [¥]
ŻŻG*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ZP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Zgon z dowolnej przyczyny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
ŻŻG niezakończona zgonem [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu z placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo
	n (%)				
ZP niezakończony zgonem [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Zgon związany z ŻChZZ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

* wartość $p < 0,0001$

* W przypadku pacjentów z więcej niż jednym zdarzeniem będącym elementem złożonego punktu końcowego zgłaszano tylko pierwsze zdarzenie (np. jeżeli u pacjenta wystąpiła zarówno ŻŻG, a następnie ZP, zgłaszano tylko ŻŻG).

[†] U poszczególnych pacjentów mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie i mogą oni występować w obu klasyfikacjach.

Skuteczność apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ŻChZZ utrzymywała się we wszystkich podgrupach, w tym wyróżnionych na podstawie wieku, płci, BMI oraz czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było poważne krwawienie w okresie leczenia. W badaniu tym częstość występowania poważnego krwawienia w obu grupach dawek apiksabanu nie różniła się w sposób statystycznie istotny od grupy placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania krwawienia poważnego + CRNM, niewielkiego krwawienia, a także wszystkich krwawień pomiędzy grupami leczonymi apiksabanem 2,5 mg dwa razy na dobę i otrzymującymi placebo (patrz Tabela 14).

Tabela 14: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu placebo
	n (%)				
Poważne	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Poważne + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Niewielkie	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Wszystkie	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH poważne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 1 (0,1%) pacjenta leczonego apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, nie wystąpiło u żadnego z pacjentów leczonych dawką 2,5 mg dwa razy na dobę i wystąpiło u 1 (0,1%) z pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat

Badanie CV185325 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z aktywną kontrolą, oceniającym stosowanie apiksabanu w leczeniu ŻChZZ u dzieci i młodzieży. W tym opisowym badaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa wzięło udział 217 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wymagających leczenia przeciwzakrzepowego z powodu ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ; 137 pacjentów w grupie wiekowej 1 (od 12 do < 18 lat), 44 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do < 12 lat), 32 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od 28 dni do < 2 lat) i 4 pacjentów w grupie wiekowej 4 (od urodzenia do < 28 dni). Występowanie ŻChZZ potwierdzono za

pomocą badań obrazowych i oceniano niezależnie. Przed randomizacją pacjenci byli leczeni lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania przez maksymalnie 14 dni [średni (SD) czas trwania leczenia lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania przed rozpoczęciem stosowania badanego leku wynosił 4,8 (2,5) dnia, a u 92,3% pacjentów leczenie rozpoczęło ≤ 7 dni]. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej apiksaban, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do ich wieku (dawki dostosowane do masy ciała, odpowiadające dawce nasycającej 10 mg podawanych dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 5 mg podawanych dwa razy na dobę u osób dorosłych), albo do grupy leczonej standardowo. W przypadku pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania obejmowało heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *low molecular weight heparin*, LMWH), heparyny niefrakcjonowane (ang. *unfractionated heparin*, UFH) lub antagonisty witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*, VKA). W przypadku pacjentów w wieku od 28 dni do < 2 lat leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania ograniczało się do heparyn (UFH lub LMWH). Główna faza leczenia trwała od 42 do 84 dni u pacjentów w wieku < 2 lat i 84 dni u pacjentów w wieku > 2 lat. Pacjenci w wieku od 28 dni do < 18 lat, których zrandomizowano do grupy otrzymującej apiksaban, mieli możliwość kontynuowania leczenia apiksabanem przez dodatkowe 6 do 12 tygodni w fazie kontynuacji badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności obejmował wszystkie potwierdzone obrazowo i rozpoznane przypadki zarówno objawowej, jak i bezobjawowej nawracającej ŻChZZ oraz zgonów związanych z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w obu grupach leczenia nie nastąpił zgon związany z ŻChZZ. Łącznie u 4 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 2 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania wystąpiło co najmniej 1 orzeczone objawowe lub bezobjawowe nawracające zdarzenie ŻChZZ.

Mediana zakresu ekspozycji u 143 pacjentów leczonych apiksabanem wyniosła 84,0 dni. Ekspozycja przekroczyła 84 dni u 67 (46,9%) pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, obejmujący łącznie duże krwawienie i krwawienie CRNM, wystąpił u 2 (1,4%) pacjentów leczonych apiksabanem i u 1 (1,4%) pacjenta leczonego zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania, przy czym wartość RR wynosiła 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). We wszystkich przypadkach dotyczyło to krwawienia CRNM. Niewielkie krwawienie zgłoszono u 51 (35,7%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 21 (29,6%) pacjentów w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania, przy czym wartość RR wynosiła 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Poważne krwawienie zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) (i) krwawienie śmiertelne; (ii) klinicznie jawne krwawienie związane ze spadkiem hemoglobiny o co najmniej 20 g/l (2 g/dl) w ciągu 24 godzin; (iii) krwawienie zaotrzewnowe, płucne, wewnątrzczaszkowe lub w inny sposób obejmujące ośrodkowy układ nerwowy; oraz (iv) krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej na sali operacyjnej (w tym radiologii interwencyjnej).

Krwawienie CRNM zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia jeden lub oba poniższe warunki: (i) jawne krwawienie, w przypadku którego podawany jest produkt krwiopochodny i którego nie można bezpośrednio przypisać podstawowemu stanowi chorobowemu pacjenta oraz (ii) krwawienie, które wymaga interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu przywrócenia hemostazy, innego niż na sali operacyjnej.

Niewielkie krwawienie zdefiniowano jako każdy jawny lub makroskopowy dowód krwawienia, który nie spełnia powyższych kryteriów ani dla poważnego krwawienia, ani dla krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże. Krwawienie miesiączkowe zostało sklasyfikowane jako niewielkie krwawienie, a nie krwawienie istotne klinicznie inne niż duże.

U 53 pacjentów, którzy wzięli udział w fazie kontynuacji badania i byli leczeni apiksabanem, nie zgłoszono żadnego przypadku objawowego i bezobjawowego nawrotu ŻChZZ ani zgonu związanego z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w fazie kontynuacji badania nie wystąpiło orzeczone duże krwawienie ani krwawienie CRNM. U ośmiu (8/53; 15,1%) pacjentów w fazie kontynuacji badania zgłoszono niewielkie krwawienia.

W grupie otrzymującej apiksaban nastąpiły 3 zgony, a w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania – 1 zgon, przy czym wszystkie zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem. Według oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet ds. oceny zdarzeń żaden z tych zgonów nie był spowodowany ŻChZZ ani krwawieniem.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży są oparte na badaniu CV185325, dotyczącym leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ, uzupełnionym o badanie PREVAPIX-ALL i badanie SAXOPHONE dotyczące stosowania w ramach pierwotnej profilaktyki ŻChZZ, jak również na badaniu CV185118 dotyczącym stosowania pojedynczej dawki. Dane te obejmują 970 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, z których 568 otrzymywało apiksaban.

Nie ma zatwierdzonego wskazania do stosowania u dzieci i młodzieży w ramach pierwotnej profilaktyki ŻChZZ.

Zapobieganie ŻChZZ u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) lub chłoniakiem limfoblastycznym (ang. lymphoblastic lymphoma, LL)

W badaniu PREVAPIX-ALL łącznie 512 pacjentów w wieku od ≥ 1 roku do < 18 lat z nowo rozpoznaną ALL lub LL, poddawanych leczeniu indukującemu z zastosowaniem chemioterapii w postaci asparaginazy podawanej poprzez założony na stałe centralny dostęp żylny, zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej, w warunkach otwartej próby, apiksaban lub do grupy leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania (bez stosowania leków przeciwzakrzepowych o działaniu ogólnoustrojowym). Apiksaban podawano w stałych dawkach, zgodnie ze schematem dostosowanym do masy ciała i opracowanym w taki sposób, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do obserwowanej u dorosłych pacjentów otrzymujących dawkę 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 15). Apiksaban podawany był w postaci tabletek 2,5 mg, tabletek 0,5 mg lub roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/ml. Mediana czasu ekspozycji w grupie otrzymującej apiksaban wyniosła 25 dni.

Tabela 15: Dawkowanie apiksabanu w badaniu PREVAPIX-ALL

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
od 6 do $< 10,5$ kg	0,5 mg dwa razy na dobę
od 10,5 do < 18 kg	1 mg dwa razy na dobę
od 18 do < 25 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
od 25 do < 35 kg	2 mg dwa razy na dobę
≥ 35 kg	2,5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było połączenie stwierdzonej objawowej i bezobjawowej, niezakończonych zgonem zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zakrzepicy zatok żylnych mózgu i zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności stwierdzono u 31 (12,1%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 45 (17,6%) pacjentów w grupie leczonej standardowo. Zmniejszenie ryzyka względnego nie osiągnęło istotności.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa określano według kryteriów ISTH. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, duże krwawienie, wystąpił u 0,8% pacjentów w każdej grupie leczenia. Do krwawienia istotnego klinicznie, innego niż duże (CRNM) doszło u 11 pacjentów (4,3%) w grupie leczonej apiksabanem i u 3 pacjentów (1,2%) w grupie leczonej standardowo.

Najczęstszym krwawieniem CRNM, które przyczyniło się do różnicy w leczeniu, było krwawienie z nosa o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Niewielkie krwawienia wystąpiły u 37 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem (14,5%) i u 20 pacjentów (7,8%) w grupie leczonej standardowo.

Zapobieganie chorobie zakrzepowo-zatorowej (ang. thromboembolism, TE) u dzieci i młodzieży z wrodzoną lub nabytą chorobą serca

SAXOPHONE było wieloośrodkowym badaniem porównawczym prowadzonym metodą otwartej próby, z randomizacją w stosunku 2:1, z udziałem pacjentów w wieku od 28 dni do < 18 lat z wrodzoną lub nabytą chorobą serca, którzy wymagali leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjenci albo otrzymywali apiksaban, albo byli leczeni standardowo – w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej – antagonistą witaminy K lub heparyną drobnocząsteczkową. Apiksaban podawano w stałych dawkach, zgodnie ze schematem dostosowanym do masy ciała i opracowanym w taki sposób, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do obserwowanej u dorosłych pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 16). Apiksaban podawany był w postaci tabletek 5 mg, tabletek 0,5 mg lub roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/ml. Średni czas ekspozycji w grupie otrzymującej apiksaban wyniósł 331 dni.

Tabela 16: Dawkowanie apiksabanu w badaniu SAXOPHONE

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
od 6 do < 9 kg	1 mg dwa razy na dobę
od 9 do < 12 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
od 12 do < 18 kg	2 mg dwa razy na dobę
od 18 do < 25 kg	3 mg dwa razy na dobę
od 25 do < 35 kg	4 mg dwa razy na dobę
≥ 35 kg	5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, obejmujący łącznie duże krwawienie i krwawienie CRNM, oba określane według kryteriów ISTH, wystąpił u 1 (0,8%) ze 126 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem oraz u 3 (4,8%) z 62 pacjentów w grupie leczonej standardowo. Częstość występowania drugorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, obejmujących duże krwawienie, krwawienie CRNM oraz wszystkie przypadki krwawienia, była podobna w obu grupach leczenia. Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, którym było przerwanie stosowania produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego, nietolerancji lub krwawienia, zgłoszono u 7 (5,6%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem oraz u 1 (1,6%) pacjenta w grupie leczonej standardowo. U żadnego pacjenta w żadnej grupie leczenia nie stwierdzono zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. W żadnej grupie leczenia nie było zgonu.

Badanie to opracowano prospektywnie pod kątem opisowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ze względu na spodziewaną niską częstość TE i krwawień w tej populacji. Ze względu na obserwowaną niewielką częstość TE w tym badaniu nie można było dokonać jednoznacznej oceny ryzyka i korzyści.

Europejska Agencja Leków odroczyła zobowiązanie przedłożenia wyników badań dotyczących leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej produktem Eliquis, przeprowadzonych w jednej lub większej liczbie podgrup dzieci i młodzieży (informacje dotyczące zastosowania produktu u dzieci i młodzieży – patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U dorosłych bezwzględna dostępność biologiczna apiksabanu wynosi około 50% dla dawek do 10 mg. Apiksaban ulega szybkiemu wchłanianiu, przy maksymalnym stężeniu produktu (C_{max}) stwierdzanym 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie produktu w trakcie posiłku nie wpływa na AUC ani C_{max} apiksabanu dla dawki 10 mg. Apiksaban można przyjmować niezależnie od posiłków.

Apiksaban wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na lek rośnie proporcjonalnie do wzrostu dawki w zakresie do 10 mg. Przy dawkach ≥ 25 mg apiksaban wykazuje wchłanianie ograniczane przez rozpuszczanie produktu i obniżoną dostępność biologiczną. Parametry ekspozycji na apiksaban wykazują niewielką lub umiarkowaną zmienność, co prowadzi do zmienności międzyosobniczej i wewnątrzosobniczej wynoszącej odpowiednio $\sim 20\%$ CV (współczynnik zmienności) i $\sim 30\%$ CV.

Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg w sporządzonej z 30 ml wody zawiesinie, ekspozycja była porównywalna do ekspozycji po podaniu doustnym 2 całych tabletek 5 mg. Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg z 30 g musu jabłkowego wartości $C_{\max}$ i AUC były odpowiednio o 21% i 16% mniejsze niż po podaniu 2 całych tabletek 5 mg. Zmniejszenie ekspozycji nie jest uważane za klinicznie istotne.

Po podaniu rozkruszonej tabletki apiksabanu 5 mg w sporządzonej z 60 ml G5W zawiesinie podanej przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, ekspozycja była podobna do ekspozycji obserwowanej w innych badaniach klinicznych obejmujących zdrowych uczestników otrzymujących pojedynczą dawkę doustną apiksabanu w postaci tabletki 5 mg.

Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny w stosunku do dawki profil farmakokinetyczny apiksabanu, wyniki dotyczące biodostępności uzyskane w prowadzonych obecnie badaniach można odnieść do mniejszych dawek apiksabanu.

Dzieci i młodzież

Apiksaban jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie ($C_{\max}$) po około 2 godzinach od podania pojedynczej dawki.

Dystrybucja

U dorosłych apiksaban wiąże się z białkami osocza w około 87%. Objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi około 21 litrów.

Biotransformacja i eliminacja

Apiksaban ma liczne drogi eliminacji. Z podanej dawki apiksabanu u dorosłych około 25% wykryto w postaci metabolitów, z których większość stwierdzono w kale. U dorosłych wydalanie apiksabanu przez nerki odpowiadało za około 27% całkowitego klirensu produktu. W badaniach klinicznych i nieklinicznych obserwowano dodatkowo wydalanie produktu odpowiednio z żółcią i bezpośrednie wydalanie drogą jelitową.

U dorosłych całkowity klirens apiksabanu wynosi około 3,3 l/h, a okres półtrwania około 12 godzin.

U dzieci i młodzieży całkowity pozorny klirens apiksabanu wynosi około 3,0 l/h.

Głównymi szlakami biotransformacji są O-demetylacja i hydroksylacja pierścienia 3-oksopiperydynowego. Apiksaban jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5, w mniejszym stopniu przez CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Apiksaban (substancja czynna) występuje w osoczu człowieka głównie w postaci niezmienionej; nie stwierdzono żadnych czynnych metabolitów produktu we krwi. Apiksaban jest substratem dla białek transportowych, P-gp i białka oporności raka sutka (BCRP).

Dla populacji pediatrycznej brak danych dotyczących wiązania się apiksabanu z białkami osocza.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) stwierdzano wyższe stężenia apiksabanu w osoczu niż u młodszych pacjentów. Średnie wartości AUC były wyższe o około 32%, nie obserwowano różnicy w wartości $C_{\max}$.

Zaburzenia czynności nerek

Nie stwierdzono wpływu zaburzeń czynności nerek na maksymalne stężenie apiksabanu. Wzrost ekspozycji na apiksaban był skorelowany ze spadkiem czynności nerek, ocenianej za pomocą zmierzonego klirensu kreatyniny. U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 51-80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) i ciężkimi (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, stężenie apiksabanu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio o 16%, 29% i 44%, w porównaniu z osobami z prawidłowym klirensem kreatyniny. Zaburzenia czynności nerek nie miały jednoznacznego wpływu na zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa.

Po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) bezpośrednio po hemodializie, wartość AUC apiksabanu zwiększyła się o 36% w porównaniu do tej obserwowanej u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Hemodializa rozpoczęta dwie godziny po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14% u tych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek co odpowiada wartości klirensu dializacyjnego apiksabanu wynoszącej 18 ml/min. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

U dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat ciężkie zaburzenia czynności nerek definiowane są jako szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA). W badaniu CV185325, u pacjentów w wieku poniżej 2 lat progi definiujące ciężkie zaburzenia czynności nerek, pogrupowane według płci i wieku poporodowego, zestawiono w tabeli 17 poniżej; każdy próg odpowiada eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc. u pacjentów w wieku ≥ 2 lat.

Tabela 17: Progi kwalifikowalności eGFR w badaniu CV185325

Wiek poporodowy (płeć)	Zakres odniesienia GFR (ml/min/1,73 m ² pc.)	Próg kwalifikowalności w odniesieniu do eGFR*
1 tydzień (mężczyźni i kobiety)	41 ± 15	≥ 8
2–8 tygodni (mężczyźni i kobiety)	66 ± 25	≥ 12
> 8 tygodni do < 2 lat (mężczyźni i kobiety)	96 ± 22	≥ 22
2–12 lat (mężczyźni i kobiety)	133 ± 27	≥ 30
13–17 lat (mężczyźni)	140 ± 30	≥ 30
13–17 lat (kobiety)	126 ± 22	≥ 30

* Próg kwalifikujący do udziału w badaniu CV185325, w którym szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) obliczono na podstawie zaktualizowanego równania Schwartz przyłóżkowego (Schwartz, GJ i wsp., CJASN 2009). Ten próg zgodny z protokołem odpowiadał eGFR, poniżej którego uznawano, że u potencjalnego pacjenta występuje „niewystarczająca czynność nerek”, co było kryterium wykluczającym z udziału w badaniu CV185325. Każdy próg został zdefiniowany jako eGFR < 30% 1 odchylenia standardowego (SD) poniżej zakresu referencyjnego GFR dla wieku i płci. Wartości progowe dla pacjentów w wieku < 2 lat odpowiadają eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc., co stanowi konwencjonalną definicję ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów w wieku > 2 lat.

Dzieci i młodzież, u których współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosił ≤ 55 ml/min/1,73 m² pc., nie wzięli udziału w badaniu CV185325, chociaż kwalifikowali się do niego pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² pc.). Na podstawie danych uzyskanych u osób dorosłych i ograniczonych danych uzyskanych u wszystkich dzieci i młodzieży leczonych apiksabanem, nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu porównującym 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 5 (n=6) i 6 (n=2) klasa A w skali Childa-Pugha, 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, 7 (n=6) i 8 (n=2) do 16 w klasie B skali Childa-Pugha, ze zdrowymi osobnikami kontrolnymi, nie stwierdzono zmian farmakokinetyki i farmakodynamiki pojedynczej 5 mg dawki apiksabanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zmiany działania anty-Xa i INR były porównywalne u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u zdrowych osobników z grupy kontrolnej.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Płeć

U kobiet ekspozycja na apiksaban była o około 18% wyższa niż u mężczyzn.

Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z płcią u dzieci i młodzieży.

Pochodzenie etniczne i rasa

Wyniki badań I fazy wskazują na brak widocznych różnic w farmakokinetyce apiksabanu między osobnikami rasy białej/kaukaskiej, azjatyckiej, czarnej/Afroamerykanami. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów, którzy otrzymywali apiksaban były zasadniczo zgodne z powyższymi wynikami badania I fazy.

Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z pochodzeniem etnicznym i rasą u dzieci i młodzieży.

Masa ciała

Masa ciała > 120 kg wiązała się z około o 30% niższą ekspozycją na lek, a masa ciała < 50 kg wiązała się z około o 30% wyższą ekspozycją na produkt, w porównaniu z masą ciała 65-85 kg.

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała.

Zależność farmakokinetyka-farmakodynamika

U dorosłych zależność farmakokinetyka-farmakodynamika (PK/PD) między stężeniem apiksabanu w osoczu a kilkoma PD punktami końcowymi [działanie hamujące aktywność czynnika Xa (AXA), INR, PT, aPTT] oceniano po podaniu szerokiego zakresu dawek produktu (0,5-50 mg). Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem anty-Xa najlepiej opisuje model liniowy. Zależność PK/PD stwierdzana u pacjentów, którzy otrzymywali apiksaban była zgodna z zależnością stwierdzaną u zdrowych osób.

Podobnie oceny zależności PK/PD apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują na zależność liniową między stężeniem apiksabanu a AXA. Pokrywa się to z wcześniej udokumentowaną zależnością u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane podczas konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na płodność i rozwój zarodkowo-płodowy oraz toksyczności u dzieci i młodzieży, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Istotne wyniki obserwowane w badaniach toksyczności dawki powtórzonej były związane z farmakodynamicznym działaniem apiksabanu na parametry krzepnięcia krwi. W badaniach toksyczności zaobserwowano tendencję w kierunku nieznacznego krwawienia lub braku zwiększenia krwawienia. Jednakże wynik ten należy interpretować z zachowaniem ostrożności, kiedy ekstrapolujemy go na ludzi, ponieważ może być on spowodowany niższą wrażliwością gatunku w badaniach nieklinicznych w porównaniu do ludzi.

U samic szczura stwierdzono wysoki stosunek stężenia apiksabanu w mleku do stężenia w osoczu (C_{max} około 8, AUC około 30), być może dzięki aktywnemu transportowi do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al-PVC/PVdC. Pudełka tekturowe zawierają 10, 20, 60, 168 oraz 200 tabletek powlekanych.

Perforowane, podzielne na dawki pojedyncze blistry Al-PVC/PVdC zawierające 60x1 lub 100x1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 stycznia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda 5 mg tabletka powlekana zawiera 103 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Różowe, owalne tabletki (10 mm x 5 mm), z wytłoczonym napisem „894” po jednej stronie i „5” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*, NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (ang. *transient ischaemic attack*, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni).

Dzieci i młodzież

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF)

Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Zmniejszenie dawki

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych

Zalecana dawka apiksabanu do leczenia ostrej ZZG i leczenia ZP wynosi 10 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi, medycznymi wytycznymi, krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie).

Zalecana dawka apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innego leku przeciwzakrzepowego, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę, jak wskazano w Tabeli 1 poniżej (patrz również punkt 5.1).

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

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

Należy indywidualnie dostosować okres całego leczenia po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży

Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach wstępnego, pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży oparte jest na dawkowaniu dostosowanym do masy ciała. Zalecaną dawkę apiksabanu u dzieci i młodzieży ważących ≥ 35 kg przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu ŻChZZ i zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży ważących ≥ 35 kilogramów

	Dni 1–7		Dzień 8. i kolejne	
Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
≥ 35	10 mg dwa razy na dobę	20 mg	5 mg dwa razy na dobę	10 mg

W celu uzyskania informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg należy zapoznać się z charakterystykami produktów leczniczych Eliquis granulat w kapsułkach otwieranych oraz Eliquis granulat powlekany w saszetkach.

W oparciu o wytyczne dotyczące leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży czas trwania całego leczenia należy indywidualnie dostosować po starannym oszacowaniu stosunku korzyści z leczenia do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego

samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Zmiana leczenia

Zmianę leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt Eliquis (i odwrotnie) można przeprowadzić przy kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać jednocześnie tych produktów leczniczych.

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt Eliquis

U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na produkt Eliquis należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu Eliquis, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie < 2 .

Zmiana leczenia z produktu Eliquis na VKA

W przypadku zmiany leczenia z produktu Eliquis na VKA, produkt Eliquis należy nadal podawać pacjentom przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania produktu Eliquis i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu Eliquis. Jednoczesne podawanie produktu Eliquis i VKA należy kontynuować do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie ≥ 2 .

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP — nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niezastawkowe migotanie przedsionków — nie ma konieczności dostosowywania dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit „Zmniejszenie dawki” na początku punktu 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli pacjenci

U dorosłych pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obowiązują następujące zalecenia:

- w leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2);
- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg, należy zmniejszyć dawkę (patrz podpunkt powyżej dotyczący zmniejszania dawki). Przy braku innych kryteriów wymagających zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała) nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) obowiązują następujące zalecenia (patrz punkty 4.4 i 5.2):

- w leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością;
- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

W oparciu o dane dotyczące stosowania u pacjentów dorosłych i ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2) nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Eliquis jest przeciwwskazany u dorosłych pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Eliquis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Produkt Eliquis może być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh). Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych - aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> 2 \times$ GGN lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu Eliquis w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eliquis należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Masa ciała

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAf) - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit „Zmniejszenie dawki” na początku punktu 4.2).

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała (patrz punkt 4.2).

Płeć

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej (NVAf)

Pacjenci poddawani ablacji cewnikowej mogą kontynuować leczenie apiksabanem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Pacjenci poddawani kardiowersji

U dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf), którzy wymagają wykonania kardiowersji, można rozpocząć lub kontynuować leczenie apiksabanem.

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwzakrzepowych, przed wykonaniem kardiowersji należy rozważyć wykluczenie skrzepliny w lewym przedsionku z zastosowaniem jednej z metod obrazowania diagnostycznego [np. echokardiografii przezprzełykowej (ang. *transesophageal echocardiography*, TEE) lub tomografii komputerowej (TK)] zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania.

Pacjentom rozpoczynającym leczenie apiksabanem przed wykonaniem kardiowersji należy podawać 5 mg apiksabanu dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek), aby zapewnić

odpowiedni poziom antykoagulacji (patrz punkt 5.1). Jeśli pacjent spełnia kryteria zmniejszenia dawki, dawkowanie apiksabanu należy zmniejszyć do 2,5 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 2,5 doby (5 pojedynczych dawek) (patrz punkty „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej).

Jeśli kardiowersja stanie się konieczna, zanim możliwe będzie podanie 5 dawek apiksabanu, należy wówczas zastosować dawkę nasycającą 10 mg, a następnie lek podawać w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów spełniających kryteria zmniejszenia dawki (patrz punkty „Zmniejszenie dawki” i „Zaburzenia czynności nerek” powyżej) należy zastosować dawkę nasycającą 5 mg, a następnie lek podawać w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Dawkę nasycającą należy podać co najmniej 2 godziny przed wykonaniem kardiowersji (patrz punkt 5.1).

U wszystkich pacjentów poddawanych kardiowersji przed jej wykonaniem należy uzyskać potwierdzenie, że pacjent przyjmował apiksaban zgodnie z zaleceniami. Decyzje o rozpoczęciu leczenia apiksabanem i czasie jego trwania należy podejmować w oparciu o zawarte w wytycznych zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) i/lub poddani przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary intervention, PCI)

Doświadczenia dotyczące stosowania apiksabanu w dawce zalecanej dla pacjentów z NVAf w skojarzeniu z lekami przeciwplatekowymi u pacjentów z OZW i/lub poddanych PCI po osiągnięciu hemostazy są ograniczone (patrz punkty 4.4, 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eliquis u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ. Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u noworodków i w innych wskazaniach (patrz także punkt 5.1). W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Eliquis u noworodków i dzieci, i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Eliquis u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia w zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej. Aktualne dane dotyczące profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Podanie doustne.

Eliquis należy przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wodą.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki Eliquis i sporządzić zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze glukozy (G5W), lub w soku jabłkowym bądź wymieszać z musiem jabłkowym i podać natychmiast doustnie (patrz punkt 5.2). Ewentualnie tabletki Eliquis można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub G5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo - żołądkowy (patrz punkt 5.2). Rozkruszone tabletki Eliquis pozostają stabilne w wodzie, G5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym przez maksymalnie 4 godziny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).

- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi czynnik ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia. Może obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obarczonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczko-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, eteksylat itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2), sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawienia

Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących apiksaban ze względu na objawy krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności po zastosowaniu apiksabanu w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie apiksabanu (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny (patrz punkt 5.1).

Dla dorosłych dostępny jest swoisty antagonizujący lek (andeksanet alfa) odwracający działanie farmakodynamiczne apiksabanu. Nie ustalono jednak jego skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie koncentratów kompleksu protrombiny (ang. *prothrombin complex concentrate*, PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktów zawierających 4-czynnikowe PCC w celu zahamowania krwawienia u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z lekami przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy.

Po zabiegach chirurgicznych nie zaleca się stosowania innych inhibitorów agregacji płytek krwi jednocześnie z apiksabanem (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym stosowanie pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej należy przeprowadzić szczegółową ocenę potencjalnych korzyści w kontekście możliwych zagrożeń przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i apiksabanu.

W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zwiększało ryzyko poważnego krwawienia podczas stosowania apiksabanu z 1,8% w skali roku do 3,4% w skali roku, jak też zwiększało ryzyko krwawienia podczas stosowania warfaryny z 2,7% do 4,6% w skali roku. W tym badaniu klinicznym jedynie ograniczona liczba pacjentów (2,1%) stosowała równocześnie podwójną terapię przeciwplatekową (patrz punkt 5.1).

Badanie kliniczne obejmowało pacjentów z migotaniem przedsionków oraz OZW i/lub poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary interventions*, PCI), u których planowany okres leczenia inhibitorem P2Y₁₂, w skojarzeniu z ASA albo bez jednoczesnego podawania ASA, oraz doustnym lekiem przeciwzakrzepowym [apiksabanem lub antagonistami witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*, VKA)] wynosił 6 miesięcy. Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie ASA u pacjentów leczonych apiksabanem zwiększa ryzyko dużego krwawienia zdefiniowanego według kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) lub krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże (ang. *clinically relevant non-major*, CRNM) z 16,4% do 33,1% w skali roku (patrz punkt 5.1).

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka po ostrym zespole wieńcowym bez migotania przedsionków, u których występowało wiele chorób współistniejących dotyczących serca oraz innych układów i którzy otrzymywali ASA lub skojarzenie ASA z kłopidogrelem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia spełniającego kryteria ISTH wśród pacjentów otrzymujących apiksaban (5,13% w skali roku) w porównaniu z placebo (2,04% w skali roku).

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Stosowanie produktów trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego

Doświadczenia ze stosowaniem produktów trombolitycznych w celu leczenia ostrego udaru niedokrwinnego u pacjentów otrzymujących apiksaban są bardzo ograniczone (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, z lub bez migotania przedsionków. Z tego względu nie zaleca się stosowania apiksabanu w tym stanie.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z protezami zastawek serca, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej populacji pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak apiksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko $\beta 2$ glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów

o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne

Apiksaban należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym umiarkowanym lub wysokim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości krwawienia istotnego klinicznie lub w których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne.

Apiksaban należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym niskim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji bądź będzie łatwe do opanowania.

Jeżeli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, wówczas należy zachować ostrożność i brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Stosowanie apiksabanu należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę (w odniesieniu do kardiowersji patrz punkt 4.2).

U pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków nie ma konieczności przerywania leczenia apiksabanem (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Tymczasowe przerwanie stosowania leku

Odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym także apiksabanu, z powodu aktywnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na podwyższone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania apiksabanu z dowolnego powodu, leczenie należy wznowić możliwie jak najszybciej.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe

Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych są narażeni na ryzyko wystąpienia krwaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego porażenia. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika nadtwardówkowego lub jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. Stałe cewniki nadtwardówkowe lub dokanałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki apiksabanu. Pourazowe lub wielokrotne nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe może także zwiększać takie ryzyko. Pacjentów należy często kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń neurologicznych (np. drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych niezbędne jest pilne postawienie rozpoznania i pilne leczenie. Przed zastosowaniem interwencji centralnej lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane z taką interwencją u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów, którzy mają otrzymywać leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce zakrzepów.

Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem apiksabanu u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym. Jeżeli istnieje taka potrzeba i w oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki produktu, między podaniem ostatniej dawki apiksabanu a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20–30 godzin (tj. 2 x okres półtrwania leku). Przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę produktu. Następną dawkę apiksabanu

można podać nie wcześniej niż po upływie 5 godzin od usunięcia cewnika. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych przeciwkrzepliwych produktów leczniczych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu apiksabanu w obecności blokady centralnej.

Brak dostępnych danych dotyczących czasu założenia lub usunięcia cewnika centralnego u dzieci i młodzieży przyjmujących apiksaban. W takich przypadkach należy zaprzestać stosowania apiksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.

Pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych, apiksaban nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być narażeni na wysokie ryzyko zarówno żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia. Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów z chorobą nowotworową, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dorośli pacjenci

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu we krwi są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie należy podawać tego produktu tym pacjentom (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem może zwiększać się ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2). Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia.

Masa ciała

U dorosłych mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Apiksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Eliquis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Produkt Eliquis należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych AlAT/AspAT $> 2 \times$ GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN, zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym apiksaban należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Interakcje z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P (P-gp)

Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie układowymi silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Wymienione produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie (patrz punkt 4.5) lub więcej w obecności dodatkowych czynników, które zwiększają ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek). Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp

Równoczesne stosowanie apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o ~50%. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano zmniejszoną skuteczność oraz zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 oraz P-gp w porównaniu do stosowania apiksabanu w monoterapii.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia (patrz punkt 4.5):

- apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP;
- nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ZZG i leczeniu ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Parametry laboratoryjne

Zgodnie z oczekiwaniami, w świetle mechanizmu działania apiksabanu, lek ten wpływa na wyniki badań krzepnięcia [np. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

(aPTT)]. Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były małe i wykazywały wysoką zmienność (patrz punkt 5.1).

Informacje o substancjach pomocniczych

Eliquis zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę), silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp, prowadziło do dwukrotnego zwiększenia średniego pola powierzchni pod krzywą (AUC) apiksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia średniego maksymalnego stężenia (C_{max}) apiksabanu.

Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych układowo silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem) (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne, które nie są uważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. amiodaron, klarytromycyna, diltiazem, flukonazol, naproksen, chinidyna, werapamil), mogą w pewnym stopniu zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu. Podczas jednoczesnego podawania apiksabanu z substancjami, które nie są silnymi inhibitorami CYP3A4 ani P-gp, nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu. Na przykład diltiazem (w dawce 360 mg raz na dobę), uznawany za umiarkowanego inhibitora CYP3A4 i słabego inhibitora P-gp, prowadził do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC i 1,3-krotnego zwiększenia C_{max} apiksabanu. Naproksen (pojedyncza dawka 500 mg), inhibitor P-gp niebędący inhibitorem CYP3A4, prowadził do 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i C_{max} apiksabanu. Klarytromycyna (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), inhibitor P-gp oraz silny inhibitor CYP3A4, prowadziła do 1,6-krotnego i 1,3-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i C_{max} apiksabanu.

Induktory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4 i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu odpowiednio o około 54% i 42%. Jednoczesne stosowanie apiksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem) może także prowadzić do zmniejszenia stężenia apiksabanu w osoczu. Nie ma potrzeby dostosowania dawki apiksabanu w trakcie stosowania takich produktów leczniczych, jednakże w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym. U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym apiksaban nie jest zalecany w leczeniu ZZG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi, SSRI/SNRI i NLPZ

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane, z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności

centralnego cewnika żylnego lub tętniczego albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków (patrz punkt 4.3).

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedynczej dawki 40 mg) i apiksabanu (pojedynczej dawki 5 mg) obserwowano addytywny wpływ na zahamowanie czynności czynnika krzepnięcia Xa.

Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych po jednoczesnym podawaniu apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 325 mg raz na dobę.

Apiksaban podawany jednocześnie z kłopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub ze skojarzeniem kłopidogrelu 75 mg i ASA 162 mg raz na dobę, lub z prasugrelem (60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) w badaniach fazy I, nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia lub dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wyników badań krzepnięcia (PT, INR i aPTT) było spójne z działaniem apiksabanu stosowanego w monoterapii.

Naprosken (w dawce 500 mg), inhibitor P-gp, prowadził do odpowiednio 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu. Obserwowano odpowiednie wydłużenie wyników badań krzepnięcia dla apiksabanu. Nie obserwowano żadnych zmian wpływu naproksenu na agregację płytek krwi wywołaną przez kwas arachidonowy ani klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu apiksabanu i naproksenu.

Pomimo tych obserwacji, u niektórych osób po podawaniu produktów przeciwplatekowych jednocześnie z apiksabanem, można zaobserwować bardziej wyraźną odpowiedź farmakodynamiczną. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z lekami SSRI lub SNRI, NLPZ, ASA i/lub inhibitorami P2Y₁₂, gdyż te produkty lecznicze zwykle zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (na przykład antagonistami receptora GPIIb/IIIa, dipirydamolem, dekstranem lub sulfinpirazonem) albo lekami trombolitycznymi jest ograniczone. Ponieważ te produkty lecznicze zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z apiksabanem (patrz punkt 4.4).

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Inne terapie towarzyszące

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych, gdy jednocześnie podawano apiksaban z atenololem lub famotydyną. Jednoczesne podawanie apiksabanu w dawce 10 mg z atenololem w dawce 100 mg nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu. Po jednoczesnym podaniu tych dwóch produktów leczniczych, średnie AUC i C_{max} apiksabanu były o 15% i 18% niższe, niż po podaniu samego apiksabanu. Jednoczesne podanie 10 mg apiksabanu z 40 mg famotydyny nie wywierało wpływu na AUC i C_{max} apiksabanu.

Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* apiksaban, stosowany w stężeniach znacznie większych od maksymalnego stwierdzanego u pacjentów stężenia w osoczu, nie wywierał hamującego wpływu na aktywność CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ani CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) i wywierał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Apiksaban w stężeniu do $20 \mu M$ nie indukował CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Z tego powodu nie należy oczekiwać wpływu apiksabanu na klirens metaboliczny jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez te enzymy. Apiksaban nie jest istotnym inhibitorem P-gp.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych osobników, jak opisano poniżej, apiksaban nie wywierał istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, naproksenu ani atenololu.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie apiksabanu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny (w dawce 0,25 mg raz na dobę), substratu P-gp, nie wpływało na AUC ani C_{max} digoksyny. W związku z tym apiksaban nie hamuje transportu substratu, w którym pośredniczy P-gp.

Naproksen

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i naproksenu (500 mg), powszechnie stosowanego NLPZ, nie wywierało żadnego wpływu na AUC ani C_{max} naproksenu.

Atenolol

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i atenololu (100 mg), powszechnie stosowanego leku beta-adrenolitycznego, nie wpływało na farmakokinetykę atenololu.

Węgiel aktywny

Podanie węgla aktywnego zmniejsza ekspozycję na apiksaban (patrz punkt 4.9).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży. Powyższe dane dotyczące interakcji uzyskano u dorosłych, a ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania apiksabanu u kobiet ciężarnych. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na występowanie żadnego bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, zaleca się unikać stosowania apiksabanu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy apiksaban lub jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Dostępne dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują na wydzielanie apiksabanu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć istnienia ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać leczenie apiksabanem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach, którym podawano apiksaban, nie wykazały wpływu produktu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Eliquis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

U dorosłych bezpieczeństwo apiksabanu zostało sprawdzone w 4 badaniach klinicznych fazy III u ponad 15 000 pacjentów: u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) i u ponad 4000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ŻŻG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ŻŻG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji przez 1,7 lat i 221 dni, odpowiednio (patrz punkt 5.1).

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil działań niepożądanych wraz z częstością występowania według wskazania przedstawiono w Tabeli 3).

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania poważnych krwawień wewnątrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

W badaniach dotyczących leczenia ŻŻG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ŻŻG i ZP ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną oraz 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo (patrz punkt 5.1).

Tabela działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia działania niepożądane pogrupowane według działów klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) – u dorosłych, u których ten produkt leczniczy stosowano w przypadku niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) oraz w ramach zapobiegania lub leczenia ŻŻG i ZP, jak również u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat, u których ten produkt stosowano w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Dane dotyczące częstości działań niepożądanych u dzieci i młodzieży, przedstawione w tabeli 3, pochodzą z badania CV185325, w którym pacjenci otrzymywali apiksaban w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Tabela 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ŻŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			
Niedokrwistość	Często	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Często	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Niezbyt często	Niezbyt często	Często [‡]
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często*	Często
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Krwotok śródmózgowy [†]	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia oka</i>			
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>			
Krwawienie, krwiak	Często	Często	Często
Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)	Często	Niezbyt często	Często
Krwawienie wewnątrzbrzusne	Niezbyt często	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			
Krwawienie z nosa	Często	Często	Bardzo często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie w obrębie układu oddechowego	Rzadko	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
Nudności	Często	Często	Często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	Często	Częstość nieznana
Krwawienie z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie z jamy ustnej	Niezbyt często	Często	Częstość nieznana
Krwawe stolce	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Często	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	Rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często	Niezbyt często	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Często	Często	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Wysypka	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
Krwawienie do mięśni	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			
Krwimocz	Często	Często	Często
Nefropatia związana z antykoagulantami	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	Niezbyt często	Często	Bardzo często [§]
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>			
Krwawienie w miejscu podania leku	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Badania diagnostyczne</i>			
Dodatni wynik badania na krew utajoną	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>			
Wylew podskórny	Często	Często	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ŻŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ZP u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
Krwawienie pooperacyjne (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwawienie w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie urazowe	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

* W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu.

† Termin „krwotok śródmózgowy” odnosi się do wszelkich krwotoków śródczaszkowych lub wewnątrzrdzeniowych (na przykład udar krwotoczny mózgu, krwotok do skorupy mózgowia, krwotok do mózdzku, krwawienie dokomorowe lub krwotok podtwardówkowy).

‡ Obejmuje to reakcję anafilaktyczną, nadwrażliwość na leki i nadwrażliwość.

§ Obejmuje obfite krwawienie miesięczkowe, krwawienie międzymiesiączkowe i krwotok z pochwy.

Zastosowaniu apiksabanu może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub nasilenia krwawienia (patrz punkty 4.4. i 5.1).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania apiksabanu oceniano w 1 badaniu klinicznym fazy I oraz w 3 badaniach klinicznych fazy II/III, z udziałem 970 pacjentów. Spośród nich 568 otrzymało co najmniej jedną dawkę apiksabanu, a średni łączny czas ekspozycji wynosił odpowiednio 1, 24, 331 i 80 dni (patrz punkt 5.1). Pacjenci otrzymywali dawki apiksabanu dostosowane do ich masy ciała, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do wieku.

Ogólnie profil bezpieczeństwa apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat był podobny do tego u dorosłych i był na ogół spójny w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy (informacje na temat profilu działań niepożądanych i ich częstości występowania w zależności od wskazania przedstawiono w tabeli 3).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie apiksabanu może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej, przetoczenia świeżo mrożonego osocza lub podawania leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach klinicznych apiksaban podawany doustnie zdrowym osobom dorosłym w dawkach do 50 mg na dobę przez 3-7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie wywierał klinicznie istotnych reakcji niepożądanych.

U zdrowych osób dorosłych podanie węgla aktywnego 2 i 6 godzin po spożyciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszało średnią wartość AUC apiksabanu o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na wartość C_{max} . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny oraz 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywny odpowiednio 2 i 6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Zatem podanie węgla aktywnego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

W sytuacjach, w których niezbędne jest odwrócenie efektu przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dla dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa) (patrz punkt 4.4). Można także rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa.

U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych apiksabanu ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Jednakże nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano apiksaban. Obecnie nie ma doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę zmodyfikować w oparciu o stopień zmniejszenia krwawienia.

Nie określono swoistego antagonizującego leku (andeksanet alfa) odwracającego działanie farmakodynamiczne apiksabanu u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego dla

andeksanetu alfa). Można również rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie PCC lub rekombinowanego czynnika VIIa.

W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku poważnego krwawienia należy rozważyć konsultację eksperta w dziedzinie krzepnięcia krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor czynnika Xa, kod ATC: B01AF02

Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żylniej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Działanie farmakodynamiczne

Działania farmakodynamiczne apiksabanu są pochodną mechanizmu działania produktu (hamowania czynnika Xa). W wyniku zahamowania czynnika Xa apiksaban prowadzi do wydłużenia wyników badań krzepnięcia, takich jak czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). U dorosłych stwierdzane zmiany wyników tych badań krzepnięcia dla oczekiwanej dawki terapeutycznej są małe i wykazują dużą zmienność. Nie zaleca się posługiwania tymi badaniami dla oceny działania farmakodynamicznego apiksabanu. W teście generacji trombiny apiksaban zmniejszał endogenny potencjał trombiny będący miarą wytwarzania trombiny w osoczu ludzkim.

Apiksaban wykazuje także działanie hamujące aktywność czynnika Xa, na co wskazuje spadek aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielu komercyjnych zestawach hamowania aktywności czynnika Xa, jednakże wyniki różnią się w zależności od zestawu. Dane z badań klinicznych z udziałem dorosłych są dostępne tylko dla testu chromogennego heparyny Rotachrom®. Działanie hamujące aktywność czynnika Xa wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, osiągając maksymalną wartość w momencie wystąpienia maksymalnego stężenia apiksabanu w osoczu krwi. Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa jest w przybliżeniu liniowa w szerokim zakresie dawek apiksabanu. Wyniki badań apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a AXA jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u dorosłych. Stanowi to potwierdzenie udokumentowanego mechanizmu działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa.

Tabela 4 poniżej przedstawia przewidywaną ekspozycję na lek i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym dla każdego wskazania u dorosłych. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków przyjmujących apiksaban w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej, wyniki wskazują na mniejszą niż 1,7-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym. U pacjentów przyjmujących apiksaban w leczeniu ZZG i ZP lub w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP, wyniki wskazują na mniejszą niż 2,2-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym.

Tabela 4: Przewidywana ekspozycja na apiksaban i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym

	Apiksaban C_{max} (ng/ml)	Apiksaban C_{min} (ng/ml)	Apiksaban maksymalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./ml)	Apiksaban minimalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./ml)
	Mediana [5./95. percentyl]			
<i>Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej: NVAf</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dwa razy na dobę	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dwa razy na dobę	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dwa razy na dobę	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populacja, w której dawka została dostosowana na podstawie 2 z 3 kryteriów zmniejszenia dawki w badaniu ARISTOTLE.

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagła operacja.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych apiksabanu z udziałem dzieci i młodzieży do pomiaru aktywności apiksabanu używano testu STA[®] Liquid Anti-Xa. Wyniki uzyskane w tych badaniach wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa (AXA) jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u osób dorosłych. Stanowi to potwierdzenie udokumentowanego mechanizmu działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa.

W przedziałach wagowych od 9 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185155 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 30,3 (22) ng/ml i 80,8 (16,8) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.

W przedziałach wagowych od 6 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185362 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 67,1 (30,2) ng/ml do 213 (41,7) ng/ml, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 71,3 (61,3) ng/ml i 230 (39,5) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

W przedziałach wagowych od 6 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185325 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 47,1 (57,2) ng/ml do 146 (40,2) ng/ml, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 50 (54,5) ng/ml i 144 (36,9) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu

dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Przewidywana ekspozycja na lek w stanie stacjonarnym i zahamowanie aktywności czynnika Xa (aktywność anty-Xa) w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży sugeruje, że zmiany stężenia apiksabanu i poziomu AXA od wartości szczytowych do wartości minimalnych w stanie stacjonarnym były w przybliżeniu 3-krotne (min., maks.: od 2,65 do 3,22) w całej populacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf)

Łącznie 23 799 dorosłych pacjentów przydzielono losowo do grup leczenia w ramach programu badań klinicznych (ARISTOTLE: porównanie apiksabanu z warfaryną, AVERROES: porównanie apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym), w tym 11 927 pacjentów do grup otrzymujących apiksaban. Celem tego programu badań było wykazanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz z jednym lub więcej dodatkowych czynników ryzyka, takich jak:

- przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA)
- wiek ≥ 75 lat
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca
- objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II).

Badanie ARISTOTLE

W badaniu ARISTOTLE zrandomizowano łącznie 18 201 dorosłych pacjentów do grupy podwójnie zaślepionego leczenia apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (bądź 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów [4,7%], patrz punkt 4.2) lub warfaryną (docelowy zakres INR: 2,0-3,0); pacjenci otrzymywali badaną substancję czynną średnio przez 20 miesięcy. Średni wiek pacjentów wynosił 69,1 lat, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,1, a u 18,9% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz Tabela 5) w porównaniu z warfaryną.

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N=9120 n (%/rok)	Warfaryna N=9081 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Udar mózgu lub zatorowość systemowa	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Udar mózgu				
niedokrwienny lub nieokreślony	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
krwotoczny	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Zatorowość systemowa	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Wśród pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia warfaryną mediana wartości procentowej czasu w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2–3) wynosiła 66%.

W grupie apiksabanu zaobserwowano redukcję częstości występowania udarów i zatorowości systemowej w porównaniu z warfaryną przy różnych poziomach TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartyle wartości TTR w danym ośrodku współczynnik ryzyka dla apiksabanu w porównaniu z warfaryną wynosił 0,73 (95% CI: 0,38; 1,40).

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, jakimi były poważne krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny, przetestowano z zastosowaniem określonej z góry hierarchicznej strategii testowania w celu kontrolowania ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu. Wykazano również statystycznie istotną przewagę w obu kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, którymi były poważne krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 6). W przypadku częstszego monitorowania INR zaobserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze.

Tabela 6: Drugorzędowe punkty końcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9088 n (%/rok)	Warfaryna N = 9052 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia związane z krwawieniem				
Poważne*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Śmiertelne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Wewnątrz- czaszkowe	52 (0,33)	122 (0,80)		
Poważne + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Wszystkie	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Inne punkty końcowe				
Zgon z dowolnej przyczyny	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Zawał mięśnia sercowego	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

† Klinicznie istotne inne niż duże krwawienie (ang. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM).

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu ARISTOTLE wynosił 1,8% w grupie apiksabanu oraz 2,6% w grupie warfaryny.

Wyniki oceny skuteczności w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z podstawowymi wynikami dotyczącymi skuteczności uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) wynosiła 0,76% w skali roku po zastosowaniu apiksabanu oraz 0,86% w skali roku po zastosowaniu warfaryny.

Wyniki dotyczące występowania poważnych krwawień w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z wynikami uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Badanie AVERROES

W badaniu AVERROES uczestniczyło łącznie 5598 dorosłych pacjentów uznanych za nieodpowiednich kandydatów do zastosowania VKA przez badaczy; pacjentom tym przydzielono losowo leczenie z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę (lub 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów [6,4%], patrz punkt 4.2) lub leczenie z zastosowaniem ASA. ASA podawano w pojedynczej dawce dobowej 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) lub 324 mg (6,6%), według uznania badacza. Pacjenci otrzymywali badaną substancję czynną średnio przez

14 miesięcy. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 roku, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,0, a u 13,6% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

Typowe przyczyny niezakwalifikowania do terapii VKA w badaniu AVERROES obejmowały brak możliwości lub niskie prawdopodobieństwo wykonywania oznaczeń wskaźnika INR w wymaganych odstępach czasu (42,6%), odmowę przyjmowania preparatów VKA ze strony pacjenta (37,4%), wynik CHADS₂ = 1 i niezalecenie VKA przez lekarza (21,3%), ryzyko niestosowania się przez pacjenta do instrukcji przyjmowania produktu leczniczego VKA (15,0%) oraz istniejące lub przewidywane trudności w kontaktowaniu się z pacjentem w przypadku konieczności pilnej zmiany dawki (11,7%).

Badanie AVERROES przerwano przedterminowo w wyniku zalecenia niezależnej Komisji Monitorowania Danych, ze względu na uzyskanie wyraźnych dowodów na redukcję częstości występowania udarów mózgu i zatorowości systemowej przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu AVERROES wynosił 1,5% w grupie apiksabanu oraz 1,3% w grupie kwasu acetylosalicylowego (ASA).

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu, niedokrwinnemu lub nieokreślonemu) lub zatorowości systemowej (patrz Tabela 7) w porównaniu z ASA.

Tabela 7: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2807 n (%/rok)	ASA N = 2791 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Udar mózgu lub zatorowość systemowa*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Udar mózgu				
niedokrwienno lub nieokreślony	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
krwotoczny	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Zatorowość systemowa	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Udar mózgu, zatorowość systemowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Zawał mięśnia sercowego	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Zgon z przyczyn naczyniowych	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Zgon z dowolnej przyczyny†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Oszacowane z zastosowaniem strategii testów sekwencyjnych w celu kontroli ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu.

† Drugorzędowy punkt końcowy.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą apiksabanu i grupą ASA (patrz Tabela 8).

Tabela 8: Zdarzenia związane z krwawieniem u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2798 n (%/rok)	ASA N = 2780 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Poważne*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Ze skutkiem śmiertelnym, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Wewnątrzczasz- kowe, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Poważne + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Wszystkie	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

† Klinicznie istotne inne niż duże krwawienie (ang. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM).

Pacjenci z NVAF oraz OZW i (lub) poddani PCI

Przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne AUGUSTUS z układem czynnikowym 2 na 2, z udziałem 4614 dorosłych pacjentów z NVAF, u których wystąpił OZW (43%) i/lub u których przeprowadzono PCI (56%). Wszystkich pacjentów poddano leczeniu podstawowemu z zastosowaniem inhibitora P2Y₁₂ (klopidogrelu: 90,3%) przepisanego zgodnie z lokalnymi zasadami postępowania medycznego.

Po upływie nie więcej niż 14 dni od wystąpienia OZW i (lub) przeprowadzenia PCI pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę (2,5 mg dwa razy na dobę, jeśli spełnione były co najmniej dwa kryteria dotyczące zmniejszenia dawki; 4,2% pacjentów otrzymywało zmniejszoną dawkę) lub VKA albo do grupy otrzymującej ASA (81 mg raz na dobę) lub placebo. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 lat; u 94% zrandomizowanych pacjentów uzyskano wynik > 2 w skali CHA₂DS₂-VASc, a u 47% pacjentów uzyskano wynik > 3 w skali HAS-BLED. U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej VKA odsetek czasu, w którym wskaźnik INR utrzymywał się w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2–3), wynosił 56%, odsetek czasu, w którym wskaźnik INR znajdował się poniżej TTR, wynosił 32%, natomiast odsetek czasu, w którym wskaźnik INR znajdował się powyżej TTR, wynosił 12%.

Głównym celem badania AUGUSTUS była ocena bezpieczeństwa, a pierwszorzędowym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo było duże krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże. W analizie porównującej grupę otrzymującą apiksaban z grupą otrzymującą VKA pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo - duże krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże - w 6 miesiącu wystąpił u 241 (10,5%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 332 (14,7%) w grupie otrzymującej VKA (HR = 0,69, 95% CI: 0,58, 0,82; dwustronna wartość p < 0,0001 dla hipotezy nienizszości i wartość p < 0,0001 dla hipotezy wyższości w stosunku do leku porównawczego). W grupie pacjentów otrzymujących VKA dodatkowe analizy podgrup według TTR wykazały, że najwyższy odsetek krwawień był związany z najniższym kwartylem TTR. Odsetek krwawień był podobny w grupie otrzymującej apiksaban i grupie z najwyższym kwartylem TTR. W analizie porównującej grupę otrzymującą ASA z grupą otrzymującą placebo pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo - poważne krwawienie według kryteriów ISTH lub krwawienie istotne klinicznie inne niż duże - w 6 miesiącu wystąpił u 367 (16,1%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 204 (9,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo (HR = 1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; dwustronna wartość p < 0,0001).

W szczególności, u pacjentów leczonych apiksabanem duże krwawienia lub krwawienia istotne klinicznie inne niż duże wystąpiły u 157 (13,7%) pacjentów w grupie leczonej ASA i u 84 (7,4%) w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów leczonych VKA duże krwawienia lub krwawienia istotne klinicznie inne niż duże wystąpiły u 208 (18,5%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 122 (10,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Inne wyniki leczenia oceniano jako drugorzędowy cel badania przy zastosowaniu złożonych punktów końcowych.

W analizie porównującej grupę leczoną apiksabanem z grupą leczoną VKA złożony punkt końcowy, czyli zgon lub ponowna hospitalizacja, wystąpił u 541 (23,5%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 632 (27,4%) pacjentów w grupie otrzymującej VKA. Złożony punkt końcowy, czyli zgon lub epizod niedokrwienności (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica w stencie lub pilna rewaskularyzacja), wystąpił u 170 (7,4%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 182 (7,9%) pacjentów w grupie otrzymującej VKA.

W analizie porównującej grupę otrzymującą ASA z grupą otrzymującą placebo złożony punkt końcowy, czyli zgon lub ponowna hospitalizacja, wystąpił u 604 (26,2%) pacjentów w grupie leczonej ASA i u 569 (24,7%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Złożony punkt końcowy, czyli zgon lub epizod niedokrwienności (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica w stencie lub pilna rewaskularyzacja), wystąpił u 163 (7,1%) pacjentów w grupie otrzymującej ASA i u 189 (8,2%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Do otwartego, wieloośrodkowego badania klinicznego EMANATE włączono 1500 dorosłych pacjentów zakwalifikowanych do kardiowersji z powodu NVAF, którzy nie stosowali wcześniej doustnych leków przeciwzakrzepowych lub otrzymali je w czasie krótszym niż 48 godzin. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej apiksaban lub grupy otrzymującej heparynę i/lub VKA w ramach profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych. Po otrzymaniu co najmniej 5 dawek apiksabanu w wysokości 5 mg dwa razy na dobę [lub, u wybranych pacjentów, w wysokości 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2)] pacjenci zostali poddani kardiowersji elektrycznej i/lub farmakologicznej. U pacjentów wymagających wcześniejszej kardiowersji zabieg ten wykonano nie wcześniej niż 2 godziny po podaniu dawki nasycającej 10 mg [lub, u wybranych pacjentów, dawki nasycającej 5 mg (patrz punkt 4.2)]. W grupie otrzymującej apiksaban 342 pacjentów otrzymało dawkę nasycającą (z czego 331 pacjentów otrzymało dawkę 10 mg, a 11 pacjentów dawkę 5 mg).

W grupie otrzymującej apiksaban ($n = 753$) u żadnego z pacjentów (0%) nie wystąpił udar mózgu, natomiast w grupie otrzymującej heparynę i/lub VKA ($n = 747$; RR 0,00; 95% CI 0,00; 0,064) udar mózgu wystąpił u 6 pacjentów (0,80%). Zgon z dowolnej przyczyny odnotowano w przypadku 2 pacjentów (0,27%) w grupie otrzymującej apiksaban i w przypadku 1 pacjenta (0,13%) w grupie otrzymującej heparynę i/lub VKA. Nie zgłoszono żadnych przypadków zatorowości obwodowej.

Duże krwawienia i krwawienia CRNM wystąpiły, odpowiednio, u 3 (0,41%) i 11 (1,50%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban oraz u 6 (0,83%) i 13 (1,80%) pacjentów w grupie otrzymującej heparynę i/lub VKA.

W badaniu tym, które miało charakter eksploracyjny, wykazano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo profilaktycznego stosowania apiksabanu oraz heparyny i/lub VKA przed kardiowersją.

Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP

Program badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów (AMPLIFY: porównanie apiksabanu z enoksaparyną/warfaryną, AMPLIFY-EXT: porównanie apiksabanu z placebo) zaprojektowano, aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w leczeniu ZZG i (lub) ZP (AMPLIFY), a także w przedłużonej terapii w zapobieganiu nawrotowej ZZG i (lub) ZP po 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego ZZG i (lub) ZP (AMPLIFY-EXT). Oba badania były randomizowanymi, prowadzonymi w grupach równoległych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, międzynarodowymi badaniami z udziałem pacjentów z objawową proksymalną ZZG lub objawową ZP. Wszystkie kluczowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności były weryfikowane przez niezależną komisję objętą ślepą próbą.

Badanie AMPLIFY

W badaniu AMPLIFY łącznie 5 395 dorosłych pacjentów zrandomizowano do grupy leczenia apiksabanem w dawce 10 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie apiksabanem w dawce 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez 6 miesięcy, bądź do grupy enoksaparyny podawanej w dawce 1 mg/kg, podskórnie, dwa razy na dobę przez co najmniej 5 dni (aż do czasu uzyskania wartości wskaźnika INR ≥ 2) i warfaryny podawanej doustnie przez 6 miesięcy (docelowy zakres INR: 2,0-3,0).

Średni wiek pacjentów wynosił 56,9 roku, a u 89,8% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ. W przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy warfaryny średni procent czasu w przedziale terapeutycznym (INR 2,0-3,0) wynosił 60,9. Dla apiksabanu wykazano redukcję częstości występowania nawrotowej objawowej ŻChZZ lub zgonów związanych z ŻChZZ dla różnych poziomów TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartylu przedziału TTR w danym ośrodku ryzyko względne dla apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną wynosiło 0,79 (95% CI: 0,39; 1,61).

W badaniu tym wykazano, że apiksaban jest co najmniej równoważny enoksaparynie/warfarynie pod względem złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była zweryfikowana nawrotowa, objawowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon związany z ŻChZZ (patrz Tabela 9).

Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoksaparyna/ Warfaryna N=2635 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
ŻŻG	20 (0,7)	33 (1,2)	
ZP	27 (1,0)	23 (0,9)	
zgon związany z ŻChZZ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ŻChZZ, zgon związany z ŻChZZ, lub poważne krwawienie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Co najmniej równoważny w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną (wartość $p < 0,0001$)

Skuteczność apiksabanu w początkowym leczeniu ŻChZZ była zbliżona w grupach pacjentów, którzy byli leczeni z powodu ZP [ryzyko względne 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] lub ŻŻG [ryzyko względne 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Skuteczność była ogólnie zbliżona we wszystkich podgrupach, w tym wyróżnionych na podstawie wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI), czynności nerek, stopnia ciężkości ocenianej ZP, lokalizacji zakrzepu w ŻŻG, a także wcześniejszego parenteralnego podawania heparyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania było poważne krwawienie. W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania [ryzyko względne 0,31; 95% przedział ufności (0,17; 0,55), wartość $p < 0,0001$] (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2676 n (%)	Enoksaparyna/ Warfaryna N=2689 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
Poważne	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Poważne + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Niewielkie	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Wszystkie	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Częstość występowania zweryfikowanego poważnego krwawienia oraz krwawienia CRNM w dowolnej lokalizacji anatomicznej była ogólnie mniejsza w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/warfaryny. Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH poważne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 6 (0,2%) pacjentów leczonych apiksabanem oraz u 17 (0,6%) pacjentów leczonych enoksaparyną/warfaryną.

Badanie AMPLIFY-EXT

W badaniu AMPLIFY-EXT łącznie 2 482 dorosłych pacjentów zrandomizowano do grup leczonych apiksabanem 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę, apiksabanem 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę lub placebo przez 12 miesięcy po zakończeniu 6 lub 12 miesięcy wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego. Wśród nich 836 pacjentów (33,7%) uczestniczyło w badaniu AMPLIFY przed włączeniem do badania AMPLIFY-EXT. Średni wiek wynosił 56,7 roku, a u 91,7% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ.

W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę obu dawek apiksabanu w porównaniu z placebo pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, którym była nawrotowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu z placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo
	n (%)				
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
ŻŻG*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ZP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Zgon z dowolnej przyczyny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
ŻŻG niezakończona zgonem [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu z placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo
	n (%)				
ZP niezakończony zgonem [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Zgon związany z ŻChZZ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

* wartość $p < 0,0001$

* W przypadku pacjentów z więcej niż jednym zdarzeniem będącym elementem złożonego punktu końcowego zgłaszano tylko pierwsze zdarzenie (np. jeżeli u pacjenta wystąpiła zarówno ŻŻG, a następnie ZP, zgłaszano tylko ŻŻG).

[†] U poszczególnych pacjentów mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie i mogą oni występować w obu klasyfikacjach.

Skuteczność apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ŻChZZ utrzymywała się we wszystkich podgrupach, w tym wyróżnionych na podstawie wieku, płci, BMI oraz czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było poważne krwawienie w okresie leczenia. W badaniu tym częstość występowania poważnego krwawienia w obu grupach dawek apiksabanu nie różniła się w sposób statystycznie istotny od grupy placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania krwawienia poważnego + CRNM, niewielkiego krwawienia, a także wszystkich krwawień pomiędzy grupami leczonymi apiksabanem 2,5 mg dwa razy na dobę i otrzymującymi placebo (patrz Tabela 12).

Tabela 12: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu placebo
	n (%)				
Poważne	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Poważne + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Niewielkie	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Wszystkie	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH poważne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 1 (0,1%) pacjenta leczonego apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, nie wystąpiło u żadnego z pacjentów leczonych dawką 2,5 mg dwa razy na dobę i wystąpiło u 1 (0,1%) z pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat

Badanie CV185325 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z aktywną kontrolą, oceniającym stosowanie apiksabanu w leczeniu ŻChZZ u dzieci i młodzieży. W tym opisowym badaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa wzięło udział 217 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wymagających leczenia przeciwzakrzepowego z powodu ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ; 137 pacjentów w grupie wiekowej 1 (od 12 do < 18 lat), 44 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do < 12 lat), 32 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od 28 dni do < 2 lat) i 4 pacjentów w grupie wiekowej 4 (od urodzenia do < 28 dni). Występowanie ŻChZZ potwierdzono za

pomocą badań obrazowych i oceniano niezależnie. Przed randomizacją pacjenci byli leczeni lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania przez maksymalnie 14 dni [średni (SD) czas trwania leczenia lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania przed rozpoczęciem stosowania badanego leku wynosił 4,8 (2,5) dnia, a u 92,3% pacjentów leczenie rozpoczęło ≤ 7 dni]. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej apiksaban, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do ich wieku (dawki dostosowane do masy ciała, odpowiadające dawce nasycającej 10 mg podawanych dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 5 mg podawanych dwa razy na dobę u osób dorosłych), albo do grupy leczonej standardowo. W przypadku pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania obejmowało heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *low molecular weight heparin*, LMWH), heparyny niefrakcjonowane (ang. *unfractionated heparin*, UFH) lub antagonisty witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*, VKA). W przypadku pacjentów w wieku od 28 dni do < 2 lat leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania ograniczało się do heparyn (UFH lub LMWH). Główna faza leczenia trwała od 42 do 84 dni u pacjentów w wieku < 2 lat i 84 dni u pacjentów w wieku > 2 lat. Pacjenci w wieku od 28 dni do < 18 lat, których zrandomizowano do grupy otrzymującej apiksaban, mieli możliwość kontynuowania leczenia apiksabanem przez dodatkowe 6 do 12 tygodni w fazie kontynuacji badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności obejmował wszystkie potwierdzone obrazowo i rozpoznane przypadki zarówno objawowej, jak i bezobjawowej nawracającej ŻChZZ oraz zgonów związanych z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w obu grupach leczenia nie nastąpił zgon związany z ŻChZZ. Łącznie u 4 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 2 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania wystąpiło co najmniej 1 orzeczone objawowe lub bezobjawowe nawracające zdarzenie ŻChZZ.

Mediana zakresu ekspozycji u 143 pacjentów leczonych apiksabanem wyniosła 84,0 dni. Ekspozycja przekroczyła 84 dni u 67 (46,9%) pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, obejmujący łącznie duże krwawienie i krwawienie CRNM, wystąpił u 2 (1,4%) pacjentów leczonych apiksabanem i u 1 (1,4%) pacjenta leczonego zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania, przy czym wartość RR wynosiła 0,99 (95% CI 0,1; 10,8). We wszystkich przypadkach dotyczyło to krwawienia CRNM. Niewielkie krwawienie zgłoszono u 51 (35,7%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 21 (29,6%) pacjentów w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania, przy czym wartość RR wynosiła 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Poważne krwawienie zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) (i) krwawienie śmiertelne; (ii) klinicznie jawne krwawienie związane ze spadkiem hemoglobiny o co najmniej 20 g/l (2 g/dl) w ciągu 24 godzin; (iii) krwawienie zaotrzewnowe, płucne, wewnątrzczaszkowe lub w inny sposób obejmujące ośrodkowy układ nerwowy; oraz (iv) krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej na sali operacyjnej (w tym radiologii interwencyjnej).

Krwawienie CRNM zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia jeden lub oba poniższe warunki: (i) jawne krwawienie, w przypadku którego podawany jest produkt krwiopochodny i którego nie można bezpośrednio przypisać podstawowemu stanowi chorobowemu pacjenta oraz (ii) krwawienie, które wymaga interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu przywrócenia hemostazy, innego niż na sali operacyjnej.

Niewielkie krwawienie zdefiniowano jako każdy jawny lub makroskopowy dowód krwawienia, który nie spełnia powyższych kryteriów ani dla poważnego krwawienia, ani dla krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże. Krwawienie miesięczkowe zostało sklasyfikowane jako niewielkie krwawienie, a nie krwawienie istotne klinicznie inne niż duże.

U 53 pacjentów, którzy wzięli udział w fazie kontynuacji badania i byli leczeni apiksabanem, nie zgłoszono żadnego przypadku objawowego i bezobjawowego nawrotu ŻChZZ ani zgonu związanego z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w fazie kontynuacji badania nie wystąpiło orzeczone duże krwawienie ani krwawienie CRNM. U ośmiu (8/53; 15,1%) pacjentów w fazie kontynuacji badania zgłoszono niewielkie krwawienia.

W grupie otrzymującej apiksaban nastąpiły 3 zgony, a w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania – 1 zgon, przy czym wszystkie zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem. Według oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet ds. oceny zdarzeń żaden z tych zgonów nie był spowodowany ŻChZZ ani krwawieniem.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży są oparte na badaniu CV185325, dotyczącym leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ, uzupełnionym o badanie PREVAPIX-ALL i badanie SAXOPHONE, dotyczące stosowania w ramach pierwotnej profilaktyki ŻChZZ, jak również na badaniu CV185118, dotyczącym stosowania pojedynczej dawki. Dane te obejmują 970 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, z których 568 otrzymywało apiksaban.

Nie ma zatwierdzonego wskazania do stosowania u dzieci i młodzieży w ramach pierwotnej profilaktyki ŻChZZ.

Zapobieganie ŻChZZ u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) lub chłoniakiem limfoblastycznym (ang. lymphoblastic lymphoma, LL)

W badaniu PREVAPIX-ALL łącznie 512 pacjentów w wieku od ≥ 1 roku do < 18 lat z nowo rozpoznaną ALL lub LL, poddawanych leczeniu indukującemu z zastosowaniem chemioterapii w postaci asparaginazy podawanej poprzez założony na stałe centralny dostęp żylny, zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej, w warunkach otwartej próby, apiksaban lub do grupy leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania (bez stosowania leków przeciwzakrzepowych o działaniu ogólnoustrojowym). Apiksaban podawano w stałych dawkach, zgodnie ze schematem dostosowanym do masy ciała i opracowanym w taki sposób, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do obserwowanej u dorosłych pacjentów otrzymujących dawkę 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 13). Apiksaban podawany był w postaci tabletek 2,5 mg, tabletek 0,5 mg lub roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/ml. Mediana czasu ekspozycji w grupie otrzymującej apiksaban wyniosła 25 dni.

Tabela 13: Dawkowanie apiksabanu w badaniu PREVAPIX-ALL

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
od 6 do $< 10,5$ kg	0,5 mg dwa razy na dobę
od 10,5 do < 18 kg	1 mg dwa razy na dobę
od 18 do < 25 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
od 25 do < 35 kg	2 mg dwa razy na dobę
≥ 35 kg	2,5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było połączenie stwierdzonej objawowej i bezobjawowej, niezakończonych zgonem zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zakrzepicy zatok żylnych mózgu i zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Wystąpienie pierwszorzędownego punktu końcowego dotyczącego skuteczności stwierdzono u 31 (12,1%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 45 (17,6%) pacjentów w grupie leczonej standardowo. Zmniejszenie ryzyka względnego nie osiągnęło istotności.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa określano według kryteriów ISTH. Pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, duże krwawienie, wystąpił u 0,8% pacjentów w każdej grupie leczenia. Do krwawienia istotnego klinicznie, innego niż duże (CRNM) doszło u 11 pacjentów (4,3%) w grupie leczonej apiksabanem i u 3 pacjentów (1,2%) w grupie leczonej standardowo. Najczęstszym krwawieniem CRNM, które przyczyniło się do różnicy w leczeniu, było krwawienie z nosa o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Niewielkie krwawienia wystąpiły u 37 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem (14,5%) i u 20 pacjentów (7,8%) w grupie leczonej standardowo.

Zapobieganie chorobie zakrzepowo-zatorowej (ang. thromboembolism, TE) u dzieci i młodzieży z wrodzoną lub nabytą chorobą serca

SAXOPHONE było wieloośrodkowym badaniem porównawczym prowadzonym metodą otwartej próby, z randomizacją w stosunku 2:1, z udziałem pacjentów w wieku od 28 dni do < 18 lat z wrodzoną lub nabytą chorobą serca, którzy wymagali leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjenci albo otrzymywali apiksaban, albo byli leczeni standardowo – w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej – antagonistą witaminy K lub heparyną drobnocząsteczkową. Apiksaban podawano w stałych dawkach, zgodnie ze schematem dostosowanym do masy ciała i opracowanym w taki sposób, aby uzyskać ekspozycję porównywalną do obserwowanej u dorosłych pacjentów otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 14). Apiksaban podawany był w postaci tabletek 5 mg, tabletek 0,5 mg lub roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/ml. Średni czas ekspozycji w grupie otrzymującej apiksaban wyniósł 331 dni.

Tabela 14: Dawkowanie apiksabanu w badaniu SAXOPHONE

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
od 6 do < 9 kg	1 mg dwa razy na dobę
od 9 do < 12 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
od 12 do < 18 kg	2 mg dwa razy na dobę
od 18 do < 25 kg	3 mg dwa razy na dobę
od 25 do < 35 kg	4 mg dwa razy na dobę
≥ 35 kg	5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, obejmujący łącznie duże krwawienie i krwawienie CRNM, oba określane według kryteriów ISTH, wystąpił u 1 (0,8%) ze 126 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem oraz u 3 (4,8%) z 62 pacjentów w grupie leczonej standardowo. Częstość występowania drugorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, obejmujących duże krwawienie, krwawienie CRNM oraz wszystkie przypadki krwawienia, była podobna w obu grupach leczenia. Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, którym było przerwanie stosowania produktu leczniczego z powodu zdarzenia niepożądanego, nietolerancji lub krwawienia, zgłoszono u 7 (5,6%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem oraz u 1 (1,6%) pacjenta w grupie leczonej standardowo. U żadnego pacjenta w żadnej grupie leczenia nie stwierdzono zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. W żadnej grupie leczenia nie było zgonu.

Badanie to opracowano prospektywnie pod kątem opisowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ze względu na spodziewaną niską częstość TE i krwawień w tej populacji. Ze względu na obserwowaną niewielką częstość TE w tym badaniu nie można było dokonać jednoznacznej oceny ryzyka i korzyści.

Europejska Agencja Leków odroczyła zobowiązanie przedłożenia wyników badań dotyczących leczenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową produktem Eliquis przeprowadzonych w jednej lub większej liczbie podgrup dzieci i młodzieży (informacje dotyczące zastosowania produktu u dzieci i młodzieży – patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U dorosłych bezwzględna dostępność biologiczna apiksabanu wynosi około 50% dla dawek do 10 mg. Apiksaban ulega szybkiemu wchłanianiu, przy maksymalnym stężeniu produktu (C_{max}) stwierdzanym 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie produktu w trakcie posiłku nie wpływa na AUC ani C_{max} apiksabanu dla dawki 10 mg. Apiksaban można przyjmować niezależnie od posiłków.

Apiksaban wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na lek rośnie proporcjonalnie do wzrostu dawki w zakresie do 10 mg. Przy dawkach ≥ 25 mg apiksaban wykazuje wchłanianie ograniczane przez rozpuszczanie produktu i obniżoną dostępność biologiczną. Parametry ekspozycji na apiksaban wykazują niewielką lub umiarkowaną zmienność, co prowadzi do zmienności międzyosobniczej i wewnątrzosobniczej wynoszącej odpowiednio $\sim 20\%$ CV (współczynnik zmienności) i $\sim 30\%$ CV.

Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg w sporządzonej z 30 ml wody zawiesinie, ekspozycja była porównywalna do ekspozycji po podaniu doustnym 2 całych tabletek 5 mg. Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg z 30 g musu jabłkowego wartości $C_{\max}$ i AUC były odpowiednio o 21% i 16% mniejsze niż po podaniu 2 całych tabletek 5 mg. Zmniejszenie ekspozycji nie jest uważane za klinicznie istotne.

Po podaniu rozkruszonej tabletki apiksabanu 5 mg w sporządzonej z 60 ml G5W zawiesinie podanej przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, ekspozycja była podobna do ekspozycji obserwowanej w innych badaniach klinicznych obejmujących zdrowych uczestników otrzymujących pojedynczą dawkę doustną apiksabanu w postaci tabletki 5 mg.

Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny w stosunku do dawki profil farmakokinetyczny apiksabanu, wyniki dotyczące biodostępności uzyskane w prowadzonych obecnie badaniach można odnieść do mniejszych dawek apiksabanu.

Dzieci i młodzież

Apiksaban jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie ($C_{\max}$) po około 2 godzinach od podania pojedynczej dawki.

Dystrybucja

U dorosłych apiksaban wiąże się z białkami osocza w około 87%. Objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi około 21 litrów.

Biotransformacja i eliminacja

Apiksaban ma liczne drogi eliminacji. Z podanej dawki apiksabanu u dorosłych około 25% wykryto w postaci metabolitów, z których większość stwierdzono w kale. U dorosłych wydalanie apiksabanu przez nerki odpowiadało za około 27% całkowitego klirensu produktu. W badaniach klinicznych i nieklinicznych obserwowano dodatkowo wydalanie produktu odpowiednio z żółcią i bezpośrednio wydalanie drogą jelitową.

U dorosłych całkowity klirens apiksabanu wynosi około 3,3 l/h, a okres półtrwania około 12 godzin.

U dzieci i młodzieży całkowity pozorny klirens apiksabanu wynosi około 3,0 l/h.

Głównymi szlakami biotransformacji są O-demetylacja i hydroksylacja pierścienia 3-oksopiperydynowego. Apiksaban jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5, w mniejszym stopniu przez CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Apiksaban (substancja czynna) występuje w osoczu człowieka głównie w postaci niezmienionej; nie stwierdzono żadnych czynnych metabolitów produktu we krwi. Apiksaban jest substratem dla białek transportowych, P-gp i białka oporności raka sutka (BCRP).

Dla populacji pediatrycznej brak danych dotyczących wiązania się apiksabanu z białkami osocza.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) stwierdzano wyższe stężenia apiksabanu w osoczu niż u młodszych pacjentów. Średnie wartości AUC były wyższe o około 32%, nie obserwowano różnicy w wartości $C_{\max}$.

Zaburzenia czynności nerek

Nie stwierdzono wpływu zaburzeń czynności nerek na maksymalne stężenie apiksabanu. Wzrost ekspozycji na apiksaban był skorelowany ze spadkiem czynności nerek, ocenianej za pomocą zmierzonego klirensu kreatyniny. U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 51-80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) i ciężkimi (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, stężenie apiksabanu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio o 16%, 29% i 44%, w porównaniu z osobami z prawidłowym klirensiem kreatyniny. Zaburzenia czynności nerek nie miały jednoznacznego wpływu na zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa.

Po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) bezpośrednio po hemodializie, wartość AUC apiksabanu zwiększyła się o 36% w porównaniu do tej obserwowanej u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Hemodializa rozpoczęta dwie godziny po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14% u tych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek co odpowiada wartości klirensu dializacyjnego apiksabanu wynoszącej 18 ml/min. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

U dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat ciężkie zaburzenia czynności nerek definiowane są jako szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA). W badaniu CV185325 u pacjentów w wieku poniżej 2 lat progi definiujące ciężkie zaburzenia czynności nerek, pogrupowane według płci i wieku poporodowego, zestawiono w tabeli 15 poniżej; każdy próg odpowiada eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc. u pacjentów w wieku ≥ 2 lat.

Tabela 15: Progi kwalifikowalności eGFR w badaniu CV185325

Wiek poporodowy (płeć)	Zakres odniesienia GFR (ml/min/1,73 m ² pc.)	Próg kwalifikowalności w odniesieniu do eGFR*
1 tydzień (mężczyźni i kobiety)	41 ± 15	≥ 8
2–8 tygodni (mężczyźni i kobiety)	66 ± 25	≥ 12
> 8 tygodni do < 2 lat (mężczyźni i kobiety)	96 ± 22	≥ 22
2–12 lat (mężczyźni i kobiety)	133 ± 27	≥ 30
13–17 lat (mężczyźni)	140 ± 30	≥ 30
13–17 lat (kobiety)	126 ± 22	≥ 30

* Próg kwalifikujący do udziału w badaniu CV185325, w którym szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) obliczono na podstawie zaktualizowanego równania Schwartza przyłóżkowego (Schwartz, GJ i wsp., CJASN 2009). Ten próg zgodny z protokołem odpowiadał eGFR, poniżej którego uznawano, że u potencjalnego pacjenta występuje „niewystarczająca czynność nerek”, co było kryterium wykluczającym z udziału w badaniu CV185325. Każdy próg został zdefiniowany jako eGFR < 30% 1 odchylenia standardowego (SD) poniżej zakresu referencyjnego GFR dla wieku i płci. Wartości progowe dla pacjentów w wieku < 2 lat odpowiadają eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc., co stanowi konwencjonalną definicję ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów w wieku > 2 lat.

Dzieci i młodzież, u których współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosił ≤ 55 ml/min/1,73 m² pc., nie wzięli udziału w badaniu CV185325, chociaż kwalifikowali się do niego pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² pc.). Na podstawie danych uzyskanych u osób dorosłych i ograniczonych danych uzyskanych u wszystkich dzieci i młodzieży leczonych apiksabanem, nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu porównującym 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 5 (n=6) i 6 (n=2) klasa A w skali Childa-Pugha, 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności

wątroby, 7 (n=6) i 8 (n=2) do 16 w klasie B skali Childa-Pugha, ze zdrowymi osobnikami kontrolnymi, nie stwierdzono zmian farmakokinetyki i farmakodynamiki pojedynczej 5 mg dawki apiksabanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zmiany działania anty-Xa i INR były porównywalne u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u zdrowych osobników z grupy kontrolnej.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Płeć

U kobiet ekspozycja na apiksaban była o około 18% wyższa niż u mężczyzn.

Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z płcią u dzieci i młodzieży.

Pochodzenie etniczne i rasa

Wyniki badań I fazy wskazują na brak widocznych różnic w farmakokinetyce apiksabanu między osobnikami rasy białej/kaukaskiej, azjatyckiej, czarnej/Afroamerykanami. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów, którzy otrzymywali apiksaban były zasadniczo zgodne z powyższymi wynikami badania I fazy.

Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z pochodzeniem etnicznym i rasą u dzieci i młodzieży.

Masa ciała

Masa ciała > 120 kg wiązała się z około o 30% niższą ekspozycją na lek, a masa ciała < 50 kg wiązała się z około o 30% wyższą ekspozycją na produkt, w porównaniu z masą ciała 65-85 kg.

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała.

Zależność farmakokinetyka-farmakodynamika

U dorosłych zależność farmakokinetyka-farmakodynamika (PK/PD) między stężeniem apiksabanu w osoczu a kilkoma PD punktami końcowymi [działanie hamujące aktywność czynnika Xa (AXA), INR, PT, aPTT] oceniano po podaniu szerokiego zakresu dawek produktu (0,5-50 mg). Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem anty-Xa najlepiej opisuje model liniowy. Zależność PK/PD stwierdzana u pacjentów, którzy otrzymywali apiksaban była zgodna z zależnością stwierdzaną u zdrowych osób.

Podobnie oceny zależności PK/PD apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują na zależność liniową między stężeniem apiksabanu a AXA. Pokrywa się to z wcześniej udokumentowaną zależnością u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane podczas konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na płodność i rozwój zarodkowo-płodowy oraz toksyczności u dzieci i młodzieży, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Istotne wyniki obserwowane w badaniach toksyczności dawki powtórzonej były związane z farmakodynamicznym działaniem apiksabanu na parametry krzepnięcia krwi. W badaniach toksyczności zaobserwowano tendencję w kierunku nieznacznego krwawienia lub braku zwiększenia krwawienia. Jednakże wynik ten należy interpretować z zachowaniem ostrożności, kiedy

ekstrapolujemy go na ludzi, ponieważ może być on spowodowany niższą wrażliwością gatunku w badaniach nieklinicznych w porównaniu do ludzi.

U samic szczura stwierdzono wysoki stosunek stężenia apiksabanu w mleku do stężenia w osoczu ($C_{\max}$ około 8, AUC około 30), być może dzięki aktywnemu transportowi do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al-PVC/PVdC. Pudełka tekturowe zawierają 14, 20, 28, 56, 60, 168 oraz 200 tabletek powlekanych.
Perforowane, podzielne na dawki pojedyncze blistry Al-PVC/PVdC zawierające 100x1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 stycznia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 0,15 mg granulat w kapsułkach otwieranych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,15 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka 0,15 mg zawiera do 124 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat w kapsułkach otwieranych

Granulat jest barwy białej lub białawej. Dostarczany jest w kapsułkach twardych z przezroczystym korpusem i żółtym nieprzezroczystym wieczkiem, które należy otworzyć przed podaniem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży o masie ciała od 4 do < 5 kg
Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach wstępnego, pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka apiksabanu jest uzależniona od masy ciała pacjenta, jak to przedstawiono w tabeli 1. Dawkę należy modyfikować, zgodnie z danym przedziałem masy ciała, w miarę leczenia. U pacjentów o masie ciała ≥ 35 kg tabletki powlekane Eliquis o mocy 2,5 mg i 5 mg można podawać dwa razy na dobę, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej. Instrukcje dotyczące dawkowania znajdują się w charakterystykach produktów leczniczych Eliquis 2,5 mg tabletki powlekane i Eliquis 5 mg tabletki powlekane.

W przypadku masy ciała niewymienionej w tabeli dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu ŻChZZ i zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży, w zależności od masy ciała w kg

		Dni 1–7		Dzień 8. i kolejne	
Postać farmaceutyczna	Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Granulat w kapsułkach otwieranych 0,15 mg	od 4 do < 5	0,6 mg dwa razy na dobę	1,2 mg	0,3 mg dwa razy na dobę	0,6 mg
Granulki powlekane w saszetkach 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	od 5 do < 6	1 mg dwa razy na dobę	2 mg	0,5 mg dwa razy na dobę	1 mg
	od 6 do < 9	2 mg dwa razy na dobę	4 mg	1 mg dwa razy na dobę	2 mg
	od 9 do < 12	3 mg dwa razy na dobę	6 mg	1,5 mg dwa razy na dobę	3 mg
	od 12 do < 18	4 mg dwa razy na dobę	8 mg	2 mg dwa razy na dobę	4 mg
	od 18 do < 25	6 mg dwa razy na dobę	12 mg	3 mg dwa razy na dobę	6 mg
	od 25 do < 35	8 mg dwa razy na dobę	16 mg	4 mg dwa razy na dobę	8 mg
Tabletki powlekane 2,5 mg i 5 mg	≥ 35	10 mg dwa razy na dobę	20 mg	5 mg dwa razy na dobę	10 mg

W oparciu o wytyczne dotyczące leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży czas trwania całego leczenia należy indywidualnie dostosować po starannym oszacowaniu stosunku korzyści z leczenia do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Pominięta dawka

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pomiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Zmiana leczenia

Zmiany leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt Eliquis (i odwrotnie) można dokonać przy kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać tych produktów leczniczych jednocześnie.

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt Eliquis

U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*, VKA) przy zmianie leczenia na produkt Eliquis należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu Eliquis, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR) wyniesie < 2.

Zmiana leczenia z produktu Eliquis na VKA

Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży.

W przypadku zmiany leczenia z produktu Eliquis na VKA produkt Eliquis należy nadal podawać przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego stosowania produktu Eliquis i VKA należy oznaczyć INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu Eliquis. Jednoczesne stosowanie produktu Eliquis i VKA należy kontynuować do czasu, aż wartość INR wyniesie ≥ 2.

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli pacjenci

U dorosłych pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obowiązują następujące zalecenia:

- w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2);
- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l), w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy zmniejszyć dawkę według (patrz podpunkt powyżej dotyczący zmniejszania dawki). Przy braku innych kryteriów wymagających zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała) nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) obowiązują następujące zalecenia (patrz punkty 4.4 i 5.2):

- w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością;
- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

Brak danych klinicznych dotyczących apiksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min lub dializowanych, dlatego nie zaleca się tego produktu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

W oparciu o dane dotyczące stosowania u pacjentów dorosłych i ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2) nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Produkt Eliquis jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Eliquis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Produkt Eliquis należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugh). Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT) / aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) – powyżej 2 x GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $\geq 1,5$ x GGN wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu Eliquis w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eliquis należy wykonać badania czynności wątroby.

Masa ciała

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla

danego przedziału masy ciała (patrz punkt 4.2).

Płeć

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eliquis u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ. Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u noworodków i w innych wskazaniach (patrz także punkt 5.1). W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Eliquis u noworodków i dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Eliquis u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej. Aktualne dane dotyczące profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne

Każda kapsułka otwierana przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Kapsułek otwieranych NIE wolno połykać. Kapsułek należy otworzyć, a całą jej zawartość zalać płynem i podać. Produkt Eliquis w postaci granulatu wymieszać z wodą lub preparatem do żywienia niemowląt, zgodnie z instrukcją stosowania. Płynną mieszaninę należy podać w ciągu 2 godzin od przygotowania. Alternatywnie, w przypadku pacjentów mających trudności z połykaniem, płynną mieszaninę można podawać przez zgłębnik gastrostomijny lub zgłębnik nosowo-żołądkowy.

Szczegółowa instrukcja stosowania tego produktu leczniczego znajduje się w „Instrukcji stosowania”.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Może to obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operację mózgu, kręgosłupa lub okulistyczną, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwwzakrzepowym, na przykład heparyną niefrakcjonowaną (ang. *unfractionated heparin*, UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuksiem itp.), doustnymi lekami przeciwwzakrzepowymi (warfaryną, rywaroksabanem, dabigatranem, eteksylatem itp.), z wyjątkiem szczególnych okoliczności zmiany leczenia przeciwwzakrzepowego (patrz punkt 4.2), sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego, albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawienia

Podobnie przy innych lekach przeciwzakrzepowych, pacjentów przyjmujących apiksaban należy uważnie obserwować pod kątem objawów krwawienia. Zaleca się ostrożność podczas stosowania apiksabanu w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. W przypadku ciężkiego krwawienia podawanie apiksabanu należy przerwać (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, skalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być przydatny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, na przykład w razie przedawkowania lub nagłego zabiegu chirurgicznego (patrz punkt 5.1).

Dla dorosłych dostępny jest swoisty antagonizujący lek (andeksanet alfa) odwracający działanie farmakodynamiczne apiksabanu. Nie ustalono jednak jego skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie koncentratów kompleksu protrombiny (ang. *prothrombin complex concentrate*, PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktów zawierających 4-czynnikowe PCC w celu zahamowania krwawienia u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z lekami przeciwplatetkowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) albo niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy.

Po zabiegach chirurgicznych nie zaleca się stosowania innych inhibitorów agregacji płytek krwi jednocześnie z apiksabanem (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym pojedynczą lub podwójną terapię przeciwplatekową przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i apiksabanu należy przeprowadzić szczegółową ocenę stosunku potencjalnych korzyści do możliwych zagrożeń.

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z protezami zastawek serca, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej populacji pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, jak apiksaban, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których rozpoznano zespół antyfosfolipidowy. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami dodatnimi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała przeciwko beta-2-glikoproteinie I) leczenie doustnymi antykoagulantami o działaniu

bezpośrednim może wiązać się z większą liczbą nawrotów zdarzeń zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne

Apiksaban należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym umiarkowanym lub wysokim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości istotnego klinicznie krwawienia lub ryzyko krwawienia byłoby niedopuszczalne.

Apiksaban należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym niskim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to też interwencji, w których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji lub będzie łatwe do opanowania.

Jeżeli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, zachować ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Stosowanie apiksabanu należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę (w odniesieniu do kardiowersji, patrz punkt 4.2).

U pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków nie ma konieczności przerywania leczenia apiksabanem (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Tymczasowe przerwanie stosowania produktów leczniczych

Odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym apiksabanu, z powodu aktywnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na zwiększone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania apiksabanu z dowolnego powodu leczenie wznowić możliwie jak najszybciej.

Znieczulenie podpajęczynówkowe / zewnątrzoponowe lub nakłucie

Brak dostępnych danych dotyczących czasu założenia lub usunięcia cewnika centralnego u dzieci i młodzieży przyjmujących apiksaban. W takich przypadkach należy zaprzestać stosowania apiksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.

Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym są narażeni na ryzyko krwaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego paraliżu. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko tych zdarzeń. Założone na stałe cewniki zewnątrzoponowe lub dokanałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki apiksabanu. Pourazowe lub wielokrotne nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe również może zwiększać takie ryzyko. Pacjentów należy często monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń neurologicznych (na przykład drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych niezbędna jest pilna diagnostyka i leczenie. Przed zastosowaniem interwencji centralnej lekarz powinien rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do zagrożeń związanych z tą interwencją u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub mających je otrzymywać w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu apiksabanu u pacjentów z założonymi na stałe cewnikami dokanałowymi lub zewnątrżoponowymi. Jeżeli istnieje taka potrzeba, i w oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki produktu, między podaniem ostatniej dawki apiksabanu a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20–30 godzin (tj. 2 okresy półtrwania leku). Przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę produktu. Następną dawkę apiksabanu można podać nie wcześniej niż po 5 godzinach od usunięcia cewnika. Podobnie jak przy wszystkich nowych przeciwzakrzepowych produktach leczniczych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu apiksabanu u pacjentów z blokadą centralną.

Hemodynamicznie niestabilni pacjenci z ZP albo pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Ponieważ nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych, nie zaleca się apiksabanu w zastępstwie heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni albo mogą być leczeni trombolitycznie lub poddani embolektomii płucnej.

Pacjenci z aktywną chorobą nowotworową

Pacjenci z aktywną chorobą nowotworową mogą być narażeni na wysokie ryzyko zarówno żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia. Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów z chorobą nowotworową, należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie należy podawać tego produktu tym pacjentom (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dorośli pacjenci

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenie apiksabanu w osoczu jest zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w zapobieganiu ŻChZZ przy planowej operacji alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu: 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Brak danych klinicznych dotyczących apiksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min lub dializowanych, dlatego nie zaleca się tego produktu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Masa ciała

U dorosłych mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Apiksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią

i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania tego produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 5.2).

Produkt ten należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych AlAT/AspAT $> 2 \times$ GGN i stężeniem bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z tym apiksaban należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby.

Interakcje z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P (P-gp)

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się apiksabanu u pacjentów jednocześnie leczonych ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Te produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie (patrz punkt 4.5) lub więcej w obecności dodatkowych czynników zwiększających ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek).

Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o około 50%. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków zaobserwowano zmniejszoną skuteczność i zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp, w porównaniu ze stosowaniem samego apiksabanu.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4, jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia (patrz punkt 4.5):

- w leczeniu ŻChZZ nie należy stosować apiksabanu, gdyż jego skuteczność może być mniejsza.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Operacyjne leczenie złamania szyjki kości udowej

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa apiksabanu w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych operacyjnemu leczeniu złamania szyjki kości udowej. Nie zaleca się zatem stosowania tego produktu u tych pacjentów.

Parametry laboratoryjne

Zgodnie z oczekiwaniami, w świetle mechanizmu działania apiksabanu, lek ten wpływa na wyniki badań krzepnięcia [np. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)]. Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były niewielkie i wykazywały wysoką zmienność (patrz punkt 5.1).

Informacje o substancjach pomocniczych

Produkt Eliquis zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z

nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży. Poniższe dane dotyczące interakcji uzyskano u dorosłych, a ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do populacji pediatrycznej.

Inhibitory CYP3A4 i P-gp

Podawanie apiksabanu jednocześnie z ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę), silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp, prowadziło do dwukrotnego zwiększenia średniego pola pod krzywą (AUC) apiksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia średniego maksymalnego stężenia (C_{max}) apiksabanu.

Nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów jednocześnie leczonych ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir) (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne nieuważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. amiodaron, klarytromycyna, diltiazem, flukonazol, naproksen, chinidyna, werapamil) będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu. Podczas stosowania apiksabanu jednocześnie z produktami leczniczymi niebędącymi silnymi inhibitorami CYP3A4 ani P-gp nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu. Na przykład diltiazem (w dawce 360 mg raz na dobę), uważany za umiarkowany inhibitor CYP3A4 i słaby inhibitor P-gp, prowadził do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC i 1,3-krotnego zwiększenia C_{max} apiksabanu. Naproksen (w pojedynczej dawce 500 mg), inhibitor P-gp niebędący inhibitorem CYP3A4, prowadził do 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i C_{max} apiksabanu. Klarytromycyna (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), inhibitor P-gp oraz silny inhibitor CYP3A4, prowadziła do 1,6-krotnego i 1,3-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i C_{max} apiksabanu.

Induktory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne stosowanie apiksabanu i ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu odpowiednio o około 54% i 42%. Stosowanie apiksabanu jednocześnie z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) również może prowadzić do zmniejszenia stężenia apiksabanu w osoczu. Nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu podczas jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych, jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz w zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP.

U pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym nie zaleca się apiksabanu w leczeniu ŻŻG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi, SSRI/SNRI i NLPZ

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia jednoczesne leczenie jakimikolwiek innymi lekami przeciwzakrzepowymi jest przeciwwskazane, z wyjątkiem szczególnych okoliczności zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków (patrz punkt 4.3).

Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych, gdy apiksaban stosowano jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 325 mg raz na dobę.

Apiksaban stosowany jednocześnie z kłopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub w skojarzeniu z kłopidogrelem 75 mg i ASA 162 mg raz na dobę, lub z prasugrelem (w dawce 60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) w badaniach fazy I nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia ani dalszego hamowania agregacji płytek krwi, w porównaniu ze stosowaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wartości w wynikach badań krzepnięcia krwi (PT, INR i aPTT) było spójne z działaniem apiksabanu w monoterapii.

Naprosken (w dawce 500 mg), inhibitor P-gp, prowadził do 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu. Dla apiksabanu obserwowano odpowiednie zwiększenie wartości wyników badań krzepnięcia krwi. Nie obserwowano zmian wpływu naproksenu na wywołaną przez kwas arachidonowy agregację płytek krwi ani klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu apiksabanu i naproksenu.

Pomimo tych obserwacji u niektórych osób, u których stosowano jednocześnie leki przeciwplatekowe i apiksaban, można zaobserwować wyraźniejszą odpowiedź farmakodynamiczną. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu jednocześnie z lekami SSRI lub SNRI, NLPZ, ASA i/lub inhibitorami P2Y₁₂, gdyż te produkty lecznicze zazwyczaj zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (na przykład antagonistami receptora GPIIb/IIIa, dipirydamolem, dekstranem lub sulfinpirazonem) albo lekami trombolitycznymi jest ograniczone. Ponieważ te produkty lecznicze zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się ich stosowania jednocześnie z apiksabanem (patrz punkt 4.4).

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Inne terapie towarzyszące

Podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu i atenololu lub famotydyny nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych. Jednoczesne podawanie apiksabanu w dawce 10 mg i atenololu w dawce 100 mg nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu. Po jednoczesnym podaniu obu tych produktów leczniczych średnie AUC i C_{max} apiksabanu były odpowiednio o 15% i 18% niższe niż po podaniu samego apiksabanu. Jednoczesne podanie apiksabanu w dawce 10 mg z famotydyną w dawce 40 mg nie wywierało wpływu na AUC ani C_{max} apiksabanu.

Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* apiksaban, stosowany w stężeniach znacznie większych od maksymalnego stwierdzanego u pacjentów stężenia w osoczu, nie wykazywał hamującego wpływu na aktywność CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ani CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) oraz wykazywał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Apiksaban w stężeniu do $20 \mu M$ nie indukował CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4/5. W związku z tym nie należy oczekiwać wpływu apiksabanu na klirens metaboliczny jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez te enzymy. Apiksaban nie jest istotnym inhibitorem P-gp.

W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych osób, jak to opisano poniżej, apiksaban nie wywierał istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, naproksenu ani atenololu.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie apiksabanu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny (w dawce 0,25 mg raz na dobę), substratu P-gp, nie wpływało na AUC ani C_{max} digoksyny. W związku z tym apiksaban nie hamuje transportu substratów, w którym pośredniczy P-gp.

Naproksen

Jednoczesne stosowanie pojedynczych dawek apiksabanu (10 mg) i naproksenu (500 mg), powszechnie stosowanego leku z grupy NLPZ, nie wywierało wpływu na AUC ani C_{max} naproksenu.

Atenolol

Jednoczesne stosowanie pojedynczych dawek apiksabanu (10 mg) i atenololu (100 mg), powszechnie stosowanego leku beta-adrenolitycznego, nie wpływało na farmakokinetykę atenololu.

Węgiel aktywny

Podanie węgla aktywnego zmniejsza ekspozycję na apiksaban (patrz punkt 4.9).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży. Powyższe dane dotyczące interakcji uzyskano u dorosłych, a ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania apiksabanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania apiksabanu u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy apiksaban i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują na przenikanie apiksabanu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego dziecka.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie apiksabanu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach, którym podawano apiksaban, nie wykazały wpływu tego produktu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Eliquis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dorośli pacjenci

Apiksaban oceniano w ponad 7 badaniach klinicznych fazy III, w których uczestniczyło ponad 21 000 pacjentów: ponad 5000 w badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ, ponad 11 000 w badaniach dotyczących NVAF i ponad 4000 w badaniach dotyczących leczenia ŻChZZ, przy czym średni całkowity czas ekspozycji wynosił odpowiednio 20 dni, 1,7 lat i 221 dni (patrz punkt 5.1).

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil działań niepożądanych wraz z częstością występowania według wskazania przedstawiono w tabeli 2).

W badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. W badaniach porównujących apiksaban z enoksaparyną ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 10%.

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania poważnych krwawień wewnątrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

W badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną oraz 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) – u dorosłych, u których niniejszy produkt leczniczy stosowano jako profilaktykę ŻChZZ, NVAF oraz leczenia ŻChZZ, jak również u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat, u których ten produkt stosowano w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Dane dotyczące częstości działań niepożądanych u dzieci i młodzieży, przedstawione w tabeli 2, pochodzą z badania CV185325, w którym pacjenci otrzymywali apiksaban w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Tabela 2. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP (leczenie ŻChZZ) u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>				
Niedokrwistość	Często	Często	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP (leczenie ŻChZZ) u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Często [†]
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często*	Często
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Krwotok śródmózgowy [†]	Częstość nieznana	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia oka</i>				
Krwotok z oka (w tym krwotok spojówkowy)	Rzadko	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
Krwawienie, krwiak	Często	Często	Często	Często
Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)	Niezbyt często	Często	Niezbyt często	Często
Krwawienie wewnątrzbrzusne	Częstość nieznana	Niezbyt często	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Często	Często	Bardzo często
Krwiopłucie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie w obrębie układu oddechowego	Częstość nieznana	Rzadko	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności	Często	Często	Często	Często
Krwotok z przewodu pokarmowego	Niezbyt często	Często	Często	Częstość nieznana
Krwawienie z żyłaków odbytu	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie z jamy ustnej	Częstość nieznana	Niezbyt często	Często	Częstość nieznana
Hematochezja	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Rzadko	Często	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	Częstość nieznana	Rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP (leczenie ŻChZZ) u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				
Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Niezbyt często	Często	Często	Częstość nieznana
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
Wysypka skórna	Częstość nieznana	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Rumień wielopostaciowy	Częstość nieznana	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
Krwawienie w obrębie mięśni	Rzadko	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
Krwimocz	Niezbyt często	Często	Często	Często
Nefropatia związana z antykoagulantami	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Bardzo często [§]
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
Krwawienie w miejscu podania leku	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP (leczenie ŻChZZ) u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Badania diagnostyczne</i>				
Dodatni wynik badania na krew utajoną	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>				
Wylew podskórny	Często	Często	Często	Często
Krwawienie pooperacyjne (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwawienie w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie urazowe	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

* W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu.

† Termin „krwotok śródmózgowy” odnosi się do wszelkich krwotoków śródczaszkowych lub śródrdzeniowych (na przykład udar krwotoczny mózgu, krwotok do skorupy mózgowia, krwotok do mózgdzku, krwawienie dokomorowe lub krwotok podtwardówkowy).

‡ Obejmuje reakcję anafilaktyczną, nadwrażliwość na leki i nadwrażliwość.

§ Obejmuje obfite krwawienie miesięczkowe, krwawienie międzymiesiączkowe i krwotok z pochwy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania apiksabanu oceniano w 1 badaniu klinicznym fazy I oraz w 3 badaniach klinicznych fazy II/III z udziałem 970 pacjentów. Spośród nich 568 otrzymało co najmniej jedną dawkę apiksabanu, a średni łączny czas ekspozycji wynosił odpowiednio 1, 24, 331 i 80 dni (patrz punkt 5.1). Pacjenci otrzymywali dawki apiksabanu dostosowane do ich masy ciała, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do wieku.

Ogólnie profil bezpieczeństwa apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat był podobny do tego u dorosłych i był na ogół spójny w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy (informacje na temat profilu działań niepożądanych i ich częstości w zależności od wskazania przedstawiono w tabeli 2).

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

Stosowanie apiksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub widocznego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, co może skutkować niedokrwistością pokrwotoczną. Objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz nasilenie będą się różnić w zależności od lokalizacji i stopnia lub rozległości krwawienia (patrz sekcje 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie apiksabanu może skutkować zwiększonym ryzykiem krwawienia. W przypadku powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego leczenia, na przykład hemostazy chirurgicznej, przetoczenia świeżo mrożonego osocza lub podawania leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach klinicznych apiksaban podawany doustnie zdrowym osobom dorosłym w dawkach do 50 mg na dobę przez okres od 3 do 7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie powodował żadnych istotnych klinicznie reakcji niepożądanych.

U zdrowych osób dorosłych podanie węgla aktywnego 2 i 6 godzin po przyjęciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszało średnie AUC apiksabanu o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na C_{max} . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny, gdy był on podawany samodzielnie, do 5,3 godziny i 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywny odpowiednio 2 i 6 godzin po apiksabanie. W związku z tym podanie węgla aktywnego może być korzystne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

U pacjentów dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

W sytuacjach, w których konieczne jest odwrócenie efektu przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dla dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa) (patrz punkt 4.4). Można także rozważyć podanie koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych apiksabanu ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano apiksaban. Brak też doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban.

Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, zmodyfikowanej w oparciu o ustępowanie krwawienia.

Nie określono swoistego antagonizującego leku (andeksanet alfa) odwracającego działanie farmakodynamiczne apiksabanu u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można również rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie PCC lub rekombinowanego czynnika VIIa.

W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku poważnego krwawienia należy rozważyć konsultację ze specjalistą w zakresie krzepnięcia krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor czynnika Xa; kod ATC: B01AF02

Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek indukowaną przez trombinę. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały skuteczność przeciwzakrzepowego działania produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żyłnej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Działanie farmakodynamiczne

Działania farmakodynamiczne apiksabanu odzwierciedlają mechanizm działania produktu (hamowanie czynnika Xa). W wyniku zahamowania czynnika Xa apiksaban prowadzi do podwyższenia wyników badań krzepnięcia, jak czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). U dorosłych obserwowane zmiany wyników tych badań krzepnięcia dla oczekiwanej dawki terapeutycznej były niewielkie i wykazywały dużą zmienność. Nie zaleca się korzystać z wyników tych do oceny działania farmakodynamicznego apiksabanu. W teście generacji trombiny apiksaban zmniejszał endogenny potencjał trombiny będący miarą wytwarzania trombiny w osoczu ludzkim.

Apiksaban wykazuje również działanie hamujące aktywność czynnika Xa (AXA), na co wskazuje spadek aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielu komercyjnych zestawach hamowania AXA, jednak wyniki różnią się w zależności od zestawu. Wyniki badań apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a AXA jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u dorosłych. Stanowi to potwierdzenie udokumentowanego mechanizmu działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa. Przedstawione poniżej wyniki AXA uzyskano przy użyciu testu STA[®] Liquid Anti-Xa do pomiaru aktywności apiksabanu.

W przedziałach wagowych od 9 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185155 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 30,3 (22) ng/ml i 80,8 (16,8) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.

W przedziałach wagowych od 6 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185362 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 67,1 (30,2) ng/ml do 213 (41,7) ng/ml, co

odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 71,3 (61,3) ng/ml i 230 (39,5) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

W przedziałach wagowych od 6 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185325 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 47,1 (57,2) ng/ml do 146 (40,2) ng/ml, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 50 (54,5) ng/ml i 144 (36,9) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Przewidywana ekspozycja na lek w stanie stacjonarnym i zahamowanie aktywności czynnika Xa (aktywność anty-Xa) w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży sugeruje, że zmiany stężenia apiksabanu i poziomu AXA od wartości szczytowych do wartości minimalnych w stanie stacjonarnym były w przybliżeniu 3-krotne (min., maks.: od 2,65 do 3,22) w całej populacji.

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, skalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być przydatny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, na przykład w razie przedawkowania lub nagłego zabiegu chirurgicznego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat

Badanie CV185325 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z aktywną kontrolą, oceniającym stosowanie apiksabanu w leczeniu ŻChZZ u dzieci i młodzieży. W tym opisowym badaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa wzięło udział 217 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wymagających leczenia przeciwzakrzepowego z powodu ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ; 137 pacjentów w grupie wiekowej 1 (od 12 do < 18 lat), 44 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do < 12 lat), 32 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od 28 dni do < 2 lat) i 4 pacjentów w grupie wiekowej 4 (od urodzenia do < 28 dni). ŻChZZ potwierdzono za pomocą badań obrazowych i oceniano niezależnie. Przed randomizacją pacjenci byli leczeni lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania przez maksymalnie 14 dni [średni (SD) czas trwania leczenia lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania przed rozpoczęciem stosowania badanego leku wynosił 4,8 (2,5) dnia, a u 92,3% pacjentów leczenie rozpoczęło ≤ 7 dni]. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej apiksaban, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do ich wieku (dawki dostosowane do masy ciała, odpowiadające dawce nasycającej 10 mg podawanych dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 5 mg podawanych dwa razy na dobę u osób dorosłych), albo do grupy leczonej standardowo. W przypadku pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania obejmowało heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *low molecular weight heparin*, LMWH), heparyny niefrakcjonowane (ang. *unfractionated heparin*, UFH) lub antagonisty witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*, VKA). W przypadku pacjentów w wieku od 28 dni do < 2 lat leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania ograniczało się do heparyn (UFH lub LMWH). Główna faza leczenia trwała od 42 do 84 dni u pacjentów w wieku < 2 lat i 84 dni u pacjentów w wieku > 2 lat. Pacjenci w wieku od 28 dni do < 18 lat, których zrandomizowano do grupy otrzymującej apiksaban, mieli możliwość kontynuowania leczenia apiksabanem przez dodatkowe 6 do 12 tygodni w fazie kontynuacji badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności obejmował wszystkie potwierdzone obrazowo i rozpoznane przypadki zarówno objawowej, jak i bezobjawowej nawracającej ŻChZZ oraz zgonów związanych z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w obu grupach leczenia nie nastąpił zgon związany z ŻChZZ. Łącznie u 4 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 2 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania wystąpiło co najmniej 1 orzeczone objawowe lub bezobjawowe nawracające zdarzenie ŻChZZ.

Mediana zakresu ekspozycji u 143 pacjentów leczonych apiksabanem wyniosła 84,0 dni. Ekspozycja przekroczyła 84 dni u 67 (46,9%) pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, obejmujący łącznie duże krwawienie i krwawienie CRNM, wystąpił u 2 (1,4%) pacjentów leczonych apiksabanem i u 1 (1,4%) pacjenta leczonego zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania, przy czym wartość RR wynosiła 0,99 (95% CI 0,1;10,8). We wszystkich przypadkach dotyczyło to krwawienia CRNM. Niewielkie krwawienia zgłoszono u 51 (35,7%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 21 (29,6%) pacjentów w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania, przy czym wartość RR wynosiła 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Poważne krwawienie zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) (i) krwawienie śmiertelne; (ii) klinicznie jawne krwawienie związane ze spadkiem hemoglobiny o co najmniej 20 g/l (2 g/dl) w ciągu 24 godzin; (iii) krwawienie zaotrzewnowe, płucne, wewnątrzczaszkowe lub w inny sposób obejmujące ośrodkowy układ nerwowy; oraz (iv) krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej na sali operacyjnej (w tym radiologii interwencyjnej).

Krwawienie CRNM zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia jeden lub oba poniższe warunki: (i) jawne krwawienie, w przypadku którego podawany jest produkt krwiopochodny i którego nie można bezpośrednio przypisać podstawowemu stanowi chorobowemu pacjenta oraz (ii) krwawienie, które wymaga interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu przywrócenia hemostazy, innego niż na sali operacyjnej.

Niewielkie krwawienie zdefiniowano jako każdy jawny lub makroskopowy dowód krwawienia, który nie spełnia powyższych kryteriów ani dla poważnego krwawienia, ani dla krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże. Krwawienie miesiączkowe zostało sklasyfikowane jako niewielkie krwawienie, a nie krwawienie istotne klinicznie inne niż duże.

U 53 pacjentów, którzy wzięli udział w fazie kontynuacji badania i byli leczeni apiksabanem, nie zgłoszono żadnego przypadku objawowego i bezobjawowego nawrotu ŻChZZ ani zgonu związanego z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w fazie kontynuacji badania nie wystąpiło orzeczone duże krwawienie ani krwawienie CRNM. U ośmiu (8/53; 15,1%) pacjentów w fazie kontynuacji badania zgłoszono niewielkie krwawienia.

W grupie otrzymującej apiksaban nastąpiły 3 zgony, a w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania – 1 zgon, przy czym wszystkie zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem. Według oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet ds. oceny zdarzeń żaden z tych zgonów nie był spowodowany ŻChZZ ani krwawieniem.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży są oparte na badaniu CV185325, dotyczącym leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ, uzupełnionym o badanie PREVAPIX-ALL i badanie SAXOPHONE dotyczące stosowania w ramach pierwotnej profilaktyki ŻChZZ, jak również na badaniu CV185118 dotyczącym stosowania pojedynczej dawki. Dane te obejmują 970 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, z których 568 otrzymywało apiksaban.

Nie ma zatwierdzonego wskazania do stosowania u dzieci i młodzieży w ramach pierwotnej profilaktyki ŻChZZ.

Zapobieganie ŻChZZ u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) lub chłoniakiem limfoblastycznym (ang. lymphoblastic lymphoma, LL)

W badaniu PREVAPIX-ALL łącznie 512 pacjentów w wieku od ≥ 1 do < 18 lat z nowo zdiagnozowaną ALL lub LL, poddawanych chemioterapii indukującej polegającej na podawaniu asparaginazy przez cewnik umieszczony na stałe w centralnym dostępie żylnym, zrandomizowano w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby w stosunku 1:1 do grupy leczonej apiksabanem w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej albo do grupy leczonej standardowo (w której nie podawano ogólnoustrojowych leków przeciwzakrzepowych). Apiksaban podawano w stałej dawce, uzależnionej od masy ciała, dającej ekspozycję porównywalną z obserwowaną u dorosłych

otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 3). Apiksaban był dostarczany w postaci tabletek o mocy 2,5 mg, tabletek o mocy 0,5 mg lub roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/ml. Mediana czasu ekspozycji w grupie leczonej apiksabanem wyniosła 25 dni.

Tabela 3. Dawkowanie apiksabanu w badaniu PREVAPIX-ALL

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
6 do < 10,5 kg	0,5 mg dwa razy na dobę
10,5 do < 18 kg	1 mg dwa razy na dobę
18 do < 25 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
25 do < 35 kg	2 mg dwa razy na dobę
≥ 35 kg	2,5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności obejmował zestawienie różnych przypadków orzeczonej objawowej i bezobjawowej niezakończzonej zgonem zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zakrzepicy zatok żylnych mózgu i zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności wystąpił 31 (12,1%) razy w grupie leczonej apiksabanem i 45 (17,6%) razy w grupie leczonej standardowo. Zmniejszenie ryzyka względnego nie osiągnęło istotności statystycznej.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa były oceniane zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH). Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, poważne krwawienie, wystąpił u 0,8% pacjentów w każdej grupie leczenia. Do istotnego klinicznie krwawienia innego niż poważne (ang. *clinically relevant non-major bleeding*, CRNM) doszło u 11 pacjentów (4,3%) w grupie leczonej apiksabanem i u 3 pacjentów (1,2%) w grupie leczonej standardowo. Najczęstszym krwawieniem CRNM przyczyniającym się do różnicy w leczeniu było krwawienie z nosa o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Niewielkie krwawienia wystąpiły u 37 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem (14,5%) i u 20 pacjentów (7,8%) w grupie leczonej standardowo.

Zapobieganie chorobie zakrzepowo-zatorowej (TE) u dzieci i młodzieży z wrodzonymi lub nabytymi wadami serca

SAXOPHONE było otwartym, wieloośrodkowym badaniem porównawczym z randomizacją w stosunku 2:1, w którym wzięli udział pacjenci w wieku od 28 dni do < 18 lat z wrodzoną lub nabytą chorobą serca, wymagający leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjenci zostali przydzieleni do grupy leczonej apiksabanem albo do grupy leczonej standardowo antagonistą witaminy K lub heparyną drobnocząsteczkową, w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Apiksaban podawano w stałej dawce, uzależnionej od masy ciała, dającej ekspozycję porównywalną z obserwowaną u dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 4). Apiksaban był dostarczany w postaci tabletek o mocy 5 mg, tabletek o mocy 0,5 mg lub roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/ml. Średni czas ekspozycji w grupie leczonej apiksabanem wyniósł 331 dni.

Tabela 4. Dawkowanie apiksabanu w badaniu SAXOPHONE

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
6 do < 9 kg	1 mg dwa razy na dobę
9 do < 12 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
12 do < 18 kg	2 mg dwa razy na dobę
18 do < 25 kg	3 mg dwa razy na dobę
25 do < 35 kg	4 mg dwa razy na dobę
≥ 35 kg	5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, obejmujący łącznie poważne krwawienie i krwawienie CRNM, oba określane według kryteriów ISTH, wystąpił u 1 (0,8%) ze 126 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 3 (4,8%) z 62 pacjentów w grupie leczonej standardowo. Częstość drugorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, czyli orzeczonego poważnego krwawienia, krwawienia CRNM i wszystkich zdarzeń związanych z krwawieniem, była podobna w obu grupach leczenia. Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, którym było odstawienie leku z powodu zdarzenia niepożądanego, nietolerancji lub krwawienia, zgłoszono u 7 (5,6%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 1 (1,6%) pacjenta w grupie leczonej standardowo. U żadnego pacjenta w obu grupach leczenia nie zaszło zdarzenie zakrzepowo-zatorowe. W żadnej z grup leczenia nie nastąpił zgon.

Badanie to zostało prospektywnie zaprojektowane pod kątem opisowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ze względu na spodziewaną niewielką częstość TE i krwawień w tej populacji. Ze względu na obserwowaną w tym badaniu niewielką częstość TE nie można było dokonać ostatecznej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Eliquis w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Apiksaban jest szybko wchłaniany i u dzieci i młodzieży osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) po około 2 godzinach od podania pojedynczej dawki.

U osób dorosłych bezwzględna dostępność biologiczna apiksabanu wynosi około 50% dla dawek do 10 mg. Apiksaban ulega szybkiemu wchłanianiu, a maksymalne stężenie produktu (C_{max}) występuje 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie z posiłkiem nie wpływa na wartości AUC ani C_{max} apiksabanu przy dawce 10 mg. Apiksaban może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Apiksaban wykazuje farmakokinetykę liniową z proporcjonalnym do dawki wzrostem ekspozycji przy dawkach doustnych do 10 mg. Przy dawkach ≥ 25 mg apiksaban wykazuje ograniczone wchłanianie przez rozpuszczanie produktu i obniżoną dostępność biologiczną. Parametry ekspozycji na apiksaban wykazują niewielką lub umiarkowaną zmienność odzwierciedloną przez zmienność wewnątrzsobniczą i międzysobniczą wynoszącą odpowiednio około 20% CV (współczynnik zmienności) i $\sim 30\%$ CV.

Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg w sporządzonej z 30 ml wody zawiesinie ekspozycja była porównywalna do ekspozycji po podaniu doustnym 2 całych tabletek 5 mg. Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg z 30 g musu jabłkowego wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 21% i 16% mniejsze niż po podaniu 2 całych tabletek 5 mg. Zmniejszenie ekspozycji nie jest uważane za istotne klinicznie.

Po podaniu rozkruszonej tabletki apiksabanu o mocy 5 mg w sporządzonej z 60 ml G5W zawiesinie podanej przez zgłębnik nosowo-żołądkowy ekspozycja była podobna do ekspozycji obserwowanej w innych badaniach klinicznych z udziałem zdrowych uczestników otrzymujących pojedynczą dawkę doustną apiksabanu w postaci tabletki 5 mg.

Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny w stosunku do dawki profil farmakokinetyczny apiksabanu, wyniki dotyczące biodostępności uzyskane w prowadzonych obecnie badaniach mogą mieć również zastosowanie do mniejszych dawek apiksabanu.

Dystrybucja

U dorosłych apiksaban wiąże się z białkami osocza w około 87%. Objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi około 21 litrów.

Metabolizm i eliminacja

Apiksaban ma liczne drogi eliminacji. Z podanej dawki apiksabanu u dorosłych około 25% wykryto w postaci metabolitów, z których większość stwierdzono w kale. U dorosłych wydalanie apiksabanu przez nerki odpowiadało za około 27% całkowitego klirensu produktu. W badaniach klinicznych i nieklinicznych obserwowano dodatkowo wydalanie produktu odpowiednio z żółcią i bezpośrednie wydalanie drogą jelitową.

U dorosłych całkowity klirens apiksabanu wynosi około 3,3 l/h, a okres półtrwania około 12 godzin. U dzieci i młodzieży całkowity pozorny klirens apiksabanu wynosi około 3,0 l/h.

Głównymi szlakami metabolicznymi są O-demetylacja i hydroksylacja pierścienia 3-oksopiperydynowego. Apiksaban jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5, w mniejszym stopniu przez CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Apiksaban (substancja czynna) występuje w osoczu człowieka głównie w postaci niezmienionej; nie stwierdzono aktywnych metabolitów krążących. Apiksaban jest substratem białek transportowych, P-gp i białka oporności raka sutka.

Zaburzenia czynności nerek

U dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat ciężkie zaburzenia czynności nerek definiowane są jako szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA). W badaniu CV185325, u pacjentów w wieku poniżej 2 lat progi definiujące ciężkie zaburzenia czynności nerek, pogrupowane według płci i wieku poporodowego, zestawiono w tabeli 5 poniżej; każdy próg odpowiada eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc. u pacjentów w wieku ≥ 2 lat.

Tabela 5: Progi kwalifikowalności eGFR w badaniu CV185325

Wiek poporodowy (płeć)	Zakres odniesienia GFR (ml/min/1,73 m ² pc.)	Próg kwalifikowalności w odniesieniu do eGFR*
1 tydzień (mężczyźni i kobiety)	41 ± 15	≥ 8
2–8 tygodni (mężczyźni i kobiety)	66 ± 25	≥ 12
> 8 tygodni do < 2 lat (mężczyźni i kobiety)	96 ± 22	≥ 22
2–12 lat (mężczyźni i kobiety)	133 ± 27	≥ 30
13–17 lat (mężczyźni)	140 ± 30	≥ 30
13–17 lat (kobiety)	126 ± 22	≥ 30

* Próg kwalifikujący do udziału w badaniu CV185325, w którym szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) obliczono na podstawie zaktualizowanego równania Schwartz przyłóżkowego (Schwartz, GJ i wsp., CJASN 2009). Ten próg zgodny z protokołem odpowiadał eGFR, poniżej którego uznawano, że u potencjalnego pacjenta występuje „niewystarczająca czynność nerek”, co było kryterium wykluczającym z udziału w badaniu CV185325. Każdy próg został zdefiniowany jako eGFR < 30% 1 odchylenia standardowego (SD) poniżej zakresu referencyjnego GFR dla wieku i płci. Wartości progowe dla pacjentów w wieku < 2 lat odpowiadają eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc., co stanowi konwencjonalną definicję ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów w wieku > 2 lat.

Dzieci i młodzież, u których współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosił ≤ 55 ml/min/1,73 m² pc., nie wzięli udziału w badaniu CV185325, chociaż kwalifikowali się do niego pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² pc.). Na podstawie danych uzyskanych u osób dorosłych i ograniczonych danych uzyskanych u wszystkich dzieci i młodzieży leczonych apiksabanem, nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

U dorosłych nie stwierdzono wpływu zaburzeń czynności nerek na maksymalne stężenie apiksabanu. Wzrost ekspozycji na apiksaban był skorelowany ze spadkiem czynności nerek, ocenianej za pomocą zmierzonego klirensu kreatyniny. U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 51–80 ml/min),

umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) i ciężkimi (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek stężenie apiksabanu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio o 16%, 29% i 44% w porównaniu z osobami z prawidłowym klirens kreatyniny. Zaburzenia czynności nerek nie miały wyraźnego wpływu na zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa.

U dorosłych uczestników ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wartość AUC apiksabanu zwiększyła się o 36% po jego podaniu w pojedynczej dawce 5 mg bezpośrednio po hemodializie, w porównaniu do wartości obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Hemodializa rozpoczęta dwie godziny po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg zmniejszała AUC apiksabanu o 14% u tych pacjentów z ESRD, co odpowiada wartości klirensu dializacyjnego apiksabanu wynoszącej 18 ml/min. W związku z tym mało prawdopodobne jest, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

W badaniu z udziałem dorosłych, w którym porównywano 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [klasa A w skali Childa-Pugh: wynik 5 (n = 6) i wynik 6 (n = 2)] oraz 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby [klasa B w skali Childa-Pugh: wynik 7 (n = 6) i wyniki 8 (n = 2)] z 16 zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, nie stwierdzono zmian farmakokinetyki ani farmakodynamiki pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zmiany w hamowaniu aktywności czynnika Xa i INR były porównywalne u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób zdrowych.

Płeć

Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z płcią u dzieci i młodzieży.

U osób dorosłych ekspozycja na apiksaban była o około 18% większa u kobiet niż u mężczyzn.

Pochodzenie etniczne i rasa

Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z pochodzeniem etnicznym i rasą u dzieci i młodzieży.

Masa ciała

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała.

U dorosłych z masą ciała > 120 kg ekspozycja na apiksaban była około 30% mniejsza, natomiast u osób z masą ciała < 50 kg była ona około 30% większa niż u osób o masie ciała od 65 do 85 kg.

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

U osób dorosłych zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD) między stężeniem apiksabanu w osoczu a kilkoma punktami końcowymi PD [działanie hamujące aktywność czynnika Xa (AXA), INR, PT, aPTT] oceniano po podaniu szerokiego zakresu dawek produktu (od 0,5 do 50 mg). Podobnie oceny zależności PK/PD apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują na liniową zależność między stężeniem apiksabanu a AXA. Pokrywa się to z wcześniej udokumentowaną zależnością u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na płodność i rozwój zarodkowo-płodowy oraz toksyczności u dzieci i młodzieży, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Istotne wyniki obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym były związane z farmakodynamicznym działaniem apiksabanu na parametry krzepnięcia krwi. W badaniach toksyczności zaobserwowano tendencję w kierunku nieznacznego krwawienia lub braku zwiększenia krwawienia. Wynik ten należy jednak interpretować ostrożnie, gdy jest on ekstrapolowany na ludzi, ponieważ może być on spowodowany niższą wrażliwością gatunku w badaniach nieklinicznych w porównaniu z ludźmi.

U samic szczura stwierdzono wysoki stosunek stężenia apiksabanu w mleku do stężenia w osoczu ($C_{\max}$ około 8, AUC około 30), prawdopodobnie wskutek aktywnego transportu do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość granulatu

Hypromeloza (E464)

Kuleczki cukrowe [składające się z syropu cukrowego, skrobi kukurydzianej (E1450) i sacharozy]

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E441)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Czarny tusz do oznakowania

Szelak (E904)

Glikol propylenowy (E1520)

Żelaza tlenek czarny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

Po zmieszaniu z wodą lub preparatem do żywienia niemowląt ten płynny produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 2 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z foliowym uszczelnieniem indukcyjnym i polipropylenową nakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi zapakowane w pudełko tekturowe.

Każda butelka zawiera 28 kapsulek otwieranych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Szczegółowa instrukcja przygotowywania i podawania dawki znajduje się w „Instrukcji stosowania”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/016

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 stycznia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 0,5 mg granulka powlekana w saszetce
Eliquis 1,5 mg granulki powlekane w saszetce
Eliquis 2 mg granulki powlekane w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eliquis 0,5 mg granulka powlekana w saszetce

Każda saszetka zawiera jedną granulkę powlekaną 0,5 mg apiksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 10 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Eliquis 1,5 mg granulki powlekane w saszetce

Każda saszetka zawiera trzy granulki powlekane 0,5 mg (1,5 mg) apiksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 30 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Eliquis 2,0 mg granulki powlekane w saszetce

Każda saszetka zawiera cztery granulki powlekane 0,5 mg (2 mg) apiksabanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 40 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulki powlekane 0,5 mg pakowane w saszetki zawierające 0,5 mg, 1,5 mg i 2 mg
Barwa różowa, kształt okrągły (średnica 3 mm)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży o masie ciała od 5 do < 35 kg

Leczenie apiksabanem u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach wstępnego, pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

Zalecana dawka apiksabanu jest uzależniona od masy ciała pacjenta, jak to przedstawiono w tabeli 1. Dawkę należy modyfikować, zgodnie z danym przedziałem masy ciała, w miarę leczenia. U pacjentów o masie ciała ≥ 35 kg tabletki powlekane Eliquis o mocy 2,5 mg i 5 mg można podawać dwa razy na dobę, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej. Instrukcje dotyczące dawkowania znajdują się w charakterystykach produktów leczniczych Eliquis 2,5 mg tabletki powlekane i Eliquis 5 mg tabletki powlekane.

W przypadku masy ciała niewymienionej w tabeli dawkowania nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu ŻChZZ i zapobieganiu nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży, w zależności od masy ciała w kg

		Dni 1–7		Dzień 8. i kolejne	
Postać farmaceutyczna	Masa ciała (kg)	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Granulat w kapsułkach otwieranych 0,15 mg	od 4 do < 5	0,6 mg dwa razy na dobę	1,2 mg	0,3 mg dwa razy na dobę	0,6 mg
Granulki powlekane w saszetkach 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg	od 5 do < 6	1 mg dwa razy na dobę	2 mg	0,5 mg dwa razy na dobę	1 mg
	od 6 do < 9	2 mg dwa razy na dobę	4 mg	1 mg dwa razy na dobę	2 mg
	od 9 do < 12	3 mg dwa razy na dobę	6 mg	1,5 mg dwa razy na dobę	3 mg
	od 12 do < 18	4 mg dwa razy na dobę	8 mg	2 mg dwa razy na dobę	4 mg
	od 18 do < 25	6 mg dwa razy na dobę	12 mg	3 mg dwa razy na dobę	6 mg
	od 25 do < 35	8 mg dwa razy na dobę	16 mg	4 mg dwa razy na dobę	8 mg
Tabletki powlekane 2,5 mg i 5 mg	≥ 35	10 mg dwa razy na dobę	20 mg	5 mg dwa razy na dobę	10 mg

W oparciu o wytyczne dotyczące leczenia ŻChZZ u dzieci i młodzieży czas trwania całego leczenia należy indywidualnie dostosować po starannym oszacowaniu stosunku korzyści z leczenia do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Pominięta dawka

Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pomiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami.

Zmiana leczenia

Zmiany leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na produkt Eliquis (i odwrotnie) można dokonać przy kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać tych produktów leczniczych jednocześnie.

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt Eliquis

U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*, VKA) przy zmianie leczenia na produkt Eliquis należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu Eliquis, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR) wyniesie < 2.

Zmiana leczenia z produktu Eliquis na VKA

Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży.

W przypadku zmiany leczenia z produktu Eliquis na VKA produkt Eliquis należy nadal podawać przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego stosowania

produktu Eliquis i VKA należy oznaczyć INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu Eliquis. Jednoczesne stosowanie produktu Eliquis i VKA należy kontynuować do czasu, aż wartość INR wyniesie ≥ 2 .

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli pacjenci

U dorosłych pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obowiązują następujące zalecenia:

- w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ŻŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2);
- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l), w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy zmniejszyć dawkę według (patrz podpunkt powyżej dotyczący zmniejszania dawki). Przy braku innych kryteriów wymagających zmniejszenia dawki (wiek, masa ciała) nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) obowiązują następujące zalecenia (patrz punkty 4.4 i 5.2):

- w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ŻŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością;
- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

Brak danych klinicznych dotyczących apiksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min lub dializowanych, dlatego nie zaleca się tego produktu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

W oparciu o dane dotyczące stosowania u pacjentów dorosłych i ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2) nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Produkt Eliquis jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Eliquis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Produkt Eliquis należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugh). Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT) / aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) – powyżej 2 x GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej $\geq 1,5$ x GGN wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania

produktu Eliquis w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eliquis należy wykonać badania czynności wątroby.

Masa ciała

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała (patrz punkt 4.2).

Płeć

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eliquis u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ. Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u noworodków i w innych wskazaniach (patrz także punkt 5.1). W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Eliquis u noworodków i dzieci, i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Eliquis u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w zapobieganiu chorobie zakrzepowo-zatorowej. Aktualne dane dotyczące profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Granulki powlekane Eliquis należy wymieszać z wodą, preparatem do żywienia niemowląt, sokiem jabłkowym lub przecierem jabłkowym, zgodnie z instrukcją stosowania. Płynną mieszaninę należy podać w ciągu 2 godzin. Mieszaninę w postaci przecieru jabłkowego należy podać natychmiast. Alternatywnie, w przypadku pacjentów mających trudności z połykaniem, płynną mieszaninę można podawać przez zgłębnik gastrostomijny lub zgłębnik nosowo-żołądkowy.

Szczegółowa instrukcja stosowania tego produktu leczniczego znajduje się w „Instrukcji stosowania”.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Może to obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operację mózgu, kręgosłupa lub okulistyczną, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzone lub podejrzanym żyłaki przełyku, wady rozwojowe układu tętniczko-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwwzakrzepowym, na przykład heparyną niefrakcjonowaną (ang. *unfractionated heparin*, UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuksiem itp.), doustnymi lekami przeciwwzakrzepowymi (warfaryną, rywaroksabanem, dabigatranem, eteksylatem itp.), z wyjątkiem szczególnych okoliczności

zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2), sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego, albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawienia

Podobnie przy innych lekach przeciwzakrzepowych, pacjentów przyjmujących apiksaban należy uważnie obserwować pod kątem objawów krwawienia. Zaleca się ostrożność podczas stosowania apiksabanu w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. W przypadku ciężkiego krwawienia podawanie apiksabanu należy przerwać (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, skalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być przydatny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, na przykład w razie przedawkowania lub nagłego zabiegu chirurgicznego (patrz punkt 5.1).

Dla dorosłych dostępny jest swoisty antagonizujący lek (andeksanet alfa) odwracający działanie farmakodynamiczne apiksabanu. Nie ustalono jednak jego skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie koncentratów kompleksu protrombiny (ang. *prothrombin complex concentrate*, PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktów zawierających 4-czynnikowe PCC w celu zahamowania krwawienia u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z lekami przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenalinę (SNRI) albo niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy.

Po zabiegach chirurgicznych nie zaleca się stosowania innych inhibitorów agregacji płytek krwi jednocześnie z apiksabanem (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym pojedynczą lub podwójną terapię przeciwplatekową przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i apiksabanu należy przeprowadzić szczegółową ocenę stosunku potencjalnych korzyści do możliwych zagrożeń.

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z protezami zastawek serca, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej populacji pacjentów.

Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, jak apiksaban, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, u których rozpoznano zespół antyfosfolipidowy. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami dodatnimi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała przeciwko beta-2-glikoproteinie I) leczenie doustnymi antykoagulantami o działaniu bezpośrednim może wiązać się z większą liczbą nawrotów zdarzeń zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne

Apiksaban należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym umiarkowanym lub wysokim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości istotnego klinicznie krwawienia lub ryzyko krwawienia byłoby niedopuszczalne.

Apiksaban należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym niskim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to też interwencji, w których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji lub będzie łatwe do opanowania.

Jeżeli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, zachować ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Stosowanie apiksabanu należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę (w odniesieniu do kardiowersji, patrz punkt 4.2).

U pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków nie ma konieczności przerywania leczenia apiksabanem (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Tymczasowe przerwanie stosowania produktów leczniczych

Odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym apiksabanu, z powodu aktywnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na zwiększone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania apiksabanu z dowolnego powodu leczenie wznowić możliwie jak najszybciej.

Znieczulenie podpajęczynówkowe / zewnątrzoponowe lub nakłucie

Brak dostępnych danych dotyczących czasu założenia lub usunięcia cewnika centralnego u dzieci i młodzieży przyjmujących apiksaban. W takich przypadkach należy zaprzestać stosowania apiksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.

Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym są narażeni na ryzyko krwaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego paraliżu. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko tych zdarzeń. Założone na stałe cewniki zewnątrzoponowe lub dokanałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki apiksabanu. Pourazowe lub wielokrotne nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe również może zwiększać takie ryzyko. Pacjentów należy często monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń neurologicznych (na przykład drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych niezbędna jest pilna diagnostyka i leczenie.

Przed zastosowaniem interwencji centralnej lekarz powinien rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do zagrożeń związanych z tą interwencją u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub mających je otrzymywać w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu apiksabanu u pacjentów z założonymi na stałe cewnikami dokanałowymi lub zewnątrżoponowymi. Jeżeli istnieje taka potrzeba, i w oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki produktu, między podaniem ostatniej dawki apiksabanu a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20–30 godzin (tj. 2 okresy półtrwania leku). Przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę produktu. Następną dawkę apiksabanu można podać nie wcześniej niż po 5 godzinach od usunięcia cewnika. Podobnie jak przy wszystkich nowych przeciwzakrzepowych produktach leczniczych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu apiksabanu u pacjentów z blokadą centralną.

Hemodynamicznie niestabilni pacjenci z ZP albo pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Ponieważ nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych, nie zaleca się apiksabanu w zastępstwie heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni albo mogą być leczeni trombolitycznie lub poddani embolektomii płucnej.

Pacjenci z aktywną chorobą nowotworową

Pacjenci z aktywną chorobą nowotworową mogą być narażeni na wysokie ryzyko zarówno żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia. Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów z chorobą nowotworową, należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie należy podawać tego produktu tym pacjentom (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dorośli pacjenci

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenie apiksabanu w osoczu jest zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w zapobieganiu ŻChZZ przy planowej operacji alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l), w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu: 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Brak danych klinicznych dotyczących apiksabanu u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min lub dializowanych, dlatego nie zaleca się tego produktu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Masa ciała

U dorosłych mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Apiksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania tego produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 5.2).

Produkt ten należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych AlAT/AspAT $> 2 \times$ GGN i stężeniem bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z tym apiksaban należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby.

Interakcje z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P (P-gp)

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się apiksabanu u pacjentów jednocześnie leczonych ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir). Te produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie (patrz punkt 4.5) lub więcej w obecności dodatkowych czynników zwiększających ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek).

Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o około 50%. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków zaobserwowano zmniejszoną skuteczność i zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp, w porównaniu ze stosowaniem samego apiksabanu.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4, jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia (patrz punkt 4.5):

- w leczeniu ŻChZZ nie należy stosować apiksabanu, gdyż jego skuteczność może być mniejsza.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp (patrz punkt 4.5).

Operacyjne leczenie złamania szyjki kości udowej

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa apiksabanu w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych operacyjnemu leczeniu złamania szyjki kości udowej. Nie zaleca się zatem stosowania tego produktu u tych pacjentów.

Parametry laboratoryjne

Zgodnie z oczekiwaniami, w świetle mechanizmu działania apiksabanu, lek ten wpływa na wyniki badań krzepnięcia [np. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

(aPTT)]. Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były niewielkie i wykazywały wysoką zmienność (patrz punkt 5.1).

Informacje o substancjach pomocniczych

Produkt Eliquis zawiera laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na granulkę powlekłą, to znaczy jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży.

Poniższe dane dotyczące interakcji uzyskano u dorosłych, a ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do populacji pediatrycznej.

Inhibitory CYP3A4 i P- gp

Podawanie apiksabanu jednocześnie z ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę), silnym inhibitorem CYP3A4 i P- gp, prowadziło do dwukrotnego zwiększenia średniego pola pod krzywą (AUC) apiksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia średniego maksymalnego stężenia (C_{max}) apiksabanu.

Nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów jednocześnie leczonych ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawir) (patrz punkt 4.4).

Oczekuje się, że substancje czynne nieuważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. amiodaron, klarytromycyna, diltiazem, flukonazol, naproksen, chinidyna, werapamil), będą w mniejszym stopniu zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu. Podczas stosowania apiksabanu jednocześnie z produktami leczniczymi niebędącymi silnymi inhibitorami CYP3A4 ani P-gp nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu. Na przykład diltiazem (w dawce 360 mg raz na dobę), uważany za umiarkowany inhibitor CYP3A4 i słaby inhibitor P-gp, prowadził do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC i 1,3-krotnego zwiększenia C_{max} apiksabanu. Naproksen (w pojedynczej dawce 500 mg), inhibitor P-gp niebędący inhibitorem CYP3A4, prowadził do 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i C_{max} apiksabanu. Klarytromycyna (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), inhibitor P-gp oraz silny inhibitor CYP3A4, prowadziła do 1,6-krotnego i 1,3-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i C_{max} apiksabanu.

Induktory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne stosowanie apiksabanu i ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu odpowiednio o około 54% i 42%. Stosowanie apiksabanu jednocześnie z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub ziołem dziurawca) również może prowadzić do zmniejszenia stężenia apiksabanu w osoczu. Nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu podczas jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych, jednakże u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz w zapobieganiu nawrotowej ŻŻG i ZP.

U pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym nie zaleca się apiksabanu w leczeniu ŻŻG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi, SSRI/SNRI i NLPZ

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia jednoczesne leczenie jakimikolwiek innymi lekami przeciwzakrzepowymi jest przeciwwskazane, z wyjątkiem szczególnych okoliczności zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków (patrz punkt 4.3).

Po skojarzonym podaniu enoksaparyny (w pojedynczej dawce 40 mg) z apiksabanem (w pojedynczej dawce 5 mg) zaobserwowano addytywny wpływ na hamowanie aktywności czynnika Xa.

Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych, gdy apiksaban stosowano jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 325 mg raz na dobę.

Apiksaban stosowany jednocześnie z kłopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub w skojarzeniu z kłopidogrelem 75 mg i ASA 162 mg raz na dobę, lub z prasugrelem (w dawce 60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) w badaniach fazy I nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia ani dalszego hamowania agregacji płytek krwi, w porównaniu ze stosowaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wartości w wynikach badań krzepnięcia krwi (PT, INR i aPTT) było wspólne z działaniem apiksabanu w monoterapii.

Naprosken (w dawce 500 mg), inhibitor P-gp, prowadził do 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu. Dla apiksabanu obserwowano odpowiednie zwiększenie wartości wyników badań krzepnięcia krwi. Nie obserwowano zmian wpływu naproksenu na wywołaną przez kwas arachidonowy agregację płytek krwi ani klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu apiksabanu i naproksenu.

Pomimo tych obserwacji u niektórych osób, u których stosowano jednocześnie leki przeciwplatekowe i apiksaban, można zaobserwować wyraźniejszą odpowiedź farmakodynamiczną. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu jednocześnie z lekami SSRI lub SNRI, NLPZ, ASA i/lub inhibitorami P2Y₁₂, gdyż te produkty lecznicze zazwyczaj zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (na przykład antagonistami receptora GPIIb/IIIa, dipirydamolem, dekstranem lub sulfinpirazonem) albo lekami trombolitycznymi jest ograniczone. Ponieważ te produkty lecznicze zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się ich stosowania jednocześnie z apiksabanem (patrz punkt 4.4).

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę.

Inne terapie towarzyszące

Podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu i atenololu lub famotydyny nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych. Jednoczesne podawanie apiksabanu w dawce 10 mg i atenololu w dawce 100 mg nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu. Po jednoczesnym podaniu obu tych produktów leczniczych średnie AUC i C_{max} apiksabanu były odpowiednio o 15% i 18% niższe niż po podaniu samego apiksabanu. Jednoczesne podanie apiksabanu w dawce 10 mg z famotydyną w dawce 40 mg nie wywierało wpływu na AUC ani C_{max} apiksabanu.

Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* apiksaban, stosowany w stężeniach znacznie większych od maksymalnego stwierdzanego u pacjentów stężenia w osoczu, nie wykazywał hamującego wpływu na aktywność CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ani CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) oraz

wykazywał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$). Apiksaban w stężeniu do $20 \mu M$ nie indukował CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4/5. W związku z tym nie należy oczekiwać wpływu apiksabanu na klirens metaboliczny jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez te enzymy. Apiksaban nie jest istotnym inhibitorem P-gp.

W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych osób, jak to opisano poniżej, apiksaban nie wywierał istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, naproksenu ani atenololu.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie apiksabanu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny (w dawce 0,25 mg raz na dobę), substratu P-gp, nie wpływało na AUC ani C_{max} digoksyny. W związku z tym apiksaban nie hamuje transportu substratów, w którym pośredniczy P-gp.

Naproksen

Jednoczesne stosowanie pojedynczych dawek apiksabanu (10 mg) i naproksenu (500 mg), powszechnie stosowanego leku z grupy NLPZ, nie wywierało wpływu na AUC ani C_{max} naproksenu.

Atenolol

Jednoczesne stosowanie pojedynczych dawek apiksabanu (10 mg) i atenololu (100 mg), powszechnie stosowanego leku beta-adrenolitycznego, nie wpływało na farmakokinetykę atenololu.

Węgiel aktywny

Podanie węgla aktywnego zmniejsza ekspozycję na apiksaban (patrz punkt 4.9).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży. Powyższe dane dotyczące interakcji uzyskano u dorosłych, a ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania apiksabanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania apiksabanu u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy apiksaban i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują na przenikanie apiksabanu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego dziecka.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie apiksabanu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach, którym podawano apiksaban, nie wykazały wpływu tego produktu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Eliquis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dorośli pacjenci

Apiksaban oceniano w ponad 7 badaniach klinicznych fazy III, w których uczestniczyło ponad 21 000 pacjentów: ponad 5000 w badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ, ponad 11 000 w badaniach dotyczących NVAF i ponad 4000 w badaniach dotyczących leczenia ŻChZZ, przy czym średni całkowity czas ekspozycji wynosił odpowiednio 20 dni, 1,7 lat i 221 dni (patrz punkt 5.1).

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil działań niepożądanych wraz z częstością występowania według wskazania przedstawiono w tabeli 2).

W badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. W badaniach porównujących apiksaban z enoksaparyną ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 10%.

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania poważnych krwawień wewnątrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

W badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną oraz 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) – u dorosłych, u których niniejszy produkt leczniczy stosowano jako profilaktykę ŻChZZ, NVAF oraz leczenia ŻChZZ, jak również u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat, u których ten produkt stosowano w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Dane dotyczące częstości działań niepożądanych u dzieci i młodzieży, przedstawione w tabeli 2, pochodzą z badania CV185325, w którym pacjenci otrzymywali apiksaban w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Tabela 2. Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP (leczenie ŻChZZ) u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>				
Niedokrwistość	Często	Często	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Często [‡]
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często*	Często
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Krwotok śródmózgowy [†]	Częstość nieznana	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia oka</i>				
Krwotok z oka (w tym krwotok spojówkowy)	Rzadko	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>				
Krwawienie, krwiak	Często	Często	Często	Często
Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)	Niezbyt często	Często	Niezbyt często	Często
Krwawienie wewnętrzbrzusne	Częstość nieznana	Niezbyt często	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Często	Często	Bardzo często
Krwioplucie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie w obrębie układu oddechowego	Częstość nieznana	Rzadko	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności	Często	Często	Często	Często
Krwotok z przewodu pokarmowego	Niezbyt często	Często	Często	Częstość nieznana
Krwawienie z żyłaków odbytu	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Krwawienie z jamy ustnej	Częstość nieznana	Niezbyt często	Często	Częstość nieznana
Hematochezja	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Rzadko	Często	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	Częstość nieznana	Rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP (leczenie ŻChZZ) u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				
Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Niezbyt często	Często	Często	Częstość nieznana
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
Wysypka skórna	Częstość nieznana	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Rumień wielopostaciowy	Częstość nieznana	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
Krwawienie w obrębie mięśni	Rzadko	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
Krwimocz	Niezbyt często	Często	Często	Często
Nefropatia związana z antykoagulantami	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Często	Bardzo często [§]
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
Krwawienie w miejscu podania leku	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP (leczenie ŻChZZ) u pacjentów dorosłych	Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat
<i>Badania diagnostyczne</i>				
Dodatni wynik badania na krew utajoną	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>				
Wylew podskórny	Często	Często	Często	Często
Krwawienie pooperacyjne (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwawienie w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwawienie urazowe	Częstość nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

* W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu.

† Termin „krwotok śródmózgowy” odnosi się do wszelkich krwotoków śródczaszkowych lub śródrdzeniowych (na przykład udar krwotoczny mózgu, krwotok do skorupy mózgowia, krwotok do mózdzku, krwawienie dokomorowe lub krwotok podtwardówkowy).

‡ Obejmuje reakcję anafilaktyczną, nadwrażliwość na leki i nadwrażliwość.

§ Obejmuje obfite krwawienie miesięczkowe, krwawienie międzymiesiączkowe i krwotok z pochwy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania apiksabanu oceniano w 1 badaniu klinicznym fazy I oraz w 3 badaniach klinicznych fazy II/III z udziałem 970 pacjentów. Spośród nich 568 otrzymało co najmniej jedną dawkę apiksabanu, a średni łączny czas ekspozycji wynosił odpowiednio 1, 24, 331 i 80 dni (patrz punkt 5.1). Pacjenci otrzymywali dawki apiksabanu dostosowane do ich masy ciała, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do wieku.

Ogólnie profil bezpieczeństwa apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat był podobny do tego u dorosłych i był na ogół spójny w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy (informacje na temat profilu działań niepożądanych i ich częstości w zależności od wskazania przedstawiono w tabeli 2).

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

Stosowanie apiksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub widocznego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, co może skutkować niedokrwistością pokrwotoczną. Objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz nasilenie będą się różnić w zależności od lokalizacji i stopnia lub rozległości krwawienia (patrz sekcje 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie apiksabanu może skutkować zwiększonym ryzykiem krwawienia. W przypadku powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego leczenia, na przykład hemostazy chirurgicznej, przetoczenia świeżo mrożonego osocza lub podawania leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych badaniach klinicznych apiksaban podawany doustnie zdrowym osobom dorosłym w dawkach do 50 mg na dobę przez okres od 3 do 7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie powodował żadnych istotnych klinicznie reakcji niepożądanych.

U zdrowych osób dorosłych podanie węgla aktywowanego 2 i 6 godzin po przyjęciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszyło średnie AUC apiksabanu o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na C_{max} . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny, gdy był on podawany samodzielnie, do 5,3 godziny i 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywowany odpowiednio 2 i 6 godzin po apiksabanie. W związku z tym podanie węgla aktywowanego może być korzystne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

U pacjentów dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie hemodializa zmniejszyła wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

W sytuacjach, w których konieczne jest odwrócenie efektu przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dla dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa) (patrz punkt 4.4). U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych apiksabanu ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano apiksaban. Brak też doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, zmodyfikowanej w oparciu o ustępowanie krwawienia.

Nie określono swoistego antagonizującego leku (andeksanet alfa) odwracającego działanie farmakodynamiczne apiksabanu u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można również rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie PCC lub rekombinowanego czynnika VIIa.

W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku poważnego krwawienia należy rozważyć konsultację ze specjalistą w zakresie krzepnięcia krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor czynnika Xa; kod ATC: B01AF02

Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek indukowaną przez trombinę. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały skuteczność przeciwzakrzepowego działania produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żylniej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Działanie farmakodynamiczne

Działania farmakodynamiczne apiksabanu odzwierciedlają mechanizm działania produktu (hamowanie czynnika Xa). W wyniku zahamowania czynnika Xa apiksaban prowadzi do podwyższenia wyników badań krzepnięcia, jak czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). U dorosłych obserwowane zmiany wyników tych badań krzepnięcia dla oczekiwanej dawki terapeutycznej były niewielkie i wykazywały dużą zmienność. Nie zaleca się korzystać z wyników tych do oceny działania farmakodynamicznego apiksabanu. W teście generacji trombiny apiksaban zmniejszał endogenny potencjał trombiny będący miarą wytwarzania trombiny w osoczu ludzkim.

Apiksaban wykazuje również działanie hamujące aktywność czynnika Xa (AXA), na co wskazuje spadek aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielu komercyjnych zestawach hamowania AXA, jednak wyniki różnią się w zależności od zestawu. Wyniki badań apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują, że liniowa zależność między stężeniem apiksabanu a AXA jest zgodna z wcześniej udokumentowaną zależnością u dorosłych. Stanowi to potwierdzenie udokumentowanego mechanizmu działania apiksabanu jako selektywnego inhibitora czynnika Xa. Przedstawione poniżej wyniki AXA uzyskano przy użyciu testu STA[®] Liquid Anti-Xa do pomiaru aktywności apiksabanu.

W przedziałach wagowych od 9 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185155 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 27,1 (22,2) ng/ml do 71,9 (17,3) ng/ml, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) $C_{\min ss}$ i $C_{\max ss}$ wynoszącym 30,3 (22) ng/ml i 80,8 (16,8) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.

W przedziałach wagowych od 6 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185362 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 67,1 (30,2) ng/ml do 213 (41,7) ng/ml, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) $C_{\min ss}$ i $C_{\max ss}$ wynoszącym 71,3 (61,3) ng/ml i 230 (39,5) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu

dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

W przedziałach wagowych od 6 do ≥ 35 kg, w badaniu CV185325 średnia geometryczna (%CV) wartości AXA min i AXA max mieściła się w zakresie od 47,1 (57,2) ng/ml do 146 (40,2) ng/ml, co odpowiada średnim geometrycznym (%CV) C_{minss} i C_{maxss} wynoszącym 50 (54,5) ng/ml i 144 (36,9) ng/ml. Ekspozycje uzyskane przy tych zakresach AXA, przy stosowaniu schematu dawkowania u dzieci i młodzieży były porównywalne z ekspozycjami obserwowanymi u dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Przewidywana ekspozycja na lek w stanie stacjonarnym i zahamowanie aktywności czynnika Xa (aktywność anty-Xa) w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży sugeruje, że zmiany stężenia apiksabanu i poziomu AXA od wartości szczytowych do wartości minimalnych w stanie stacjonarnym były w przybliżeniu 3-krotne (min., maks.: od 2,65 do 3,22) w całej populacji.

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, skalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być przydatny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, na przykład w razie przedawkowania lub nagłego zabiegu chirurgicznego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do < 18 lat

Badanie CV185325 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem klinicznym z aktywną kontrolą, oceniającym stosowanie apiksabanu w leczeniu ŻChZZ u dzieci i młodzieży. W tym opisowym badaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa wzięło udział 217 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wymagających leczenia przeciwzakrzepowego z powodu ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ; 137 pacjentów w grupie wiekowej 1 (od 12 do < 18 lat), 44 pacjentów w grupie wiekowej 2 (od 2 do < 12 lat), 32 pacjentów w grupie wiekowej 3 (od 28 dni do < 2 lat) i 4 pacjentów w grupie wiekowej 4 (od urodzenia do < 28 dni). ŻChZZ potwierdzono za pomocą badań obrazowych i oceniano niezależnie. Przed randomizacją pacjenci byli leczeni lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania przez maksymalnie 14 dni [średni (SD) czas trwania leczenia lekiem przeciwzakrzepowym zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania przed rozpoczęciem stosowania badanego leku wynosił 4,8 (2,5) dnia, a u 92,3% pacjentów leczenie rozpoczęło ≤ 7 dni]. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej apiksaban, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do ich wieku (dawki dostosowane do masy ciała, odpowiadające dawce nasycającej 10 mg podawanych dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 5 mg podawanych dwa razy na dobę u osób dorosłych), albo do grupy leczonej standardowo. W przypadku pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania obejmowało heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *low molecular weight heparin*, LMWH), heparyny niefrakcjonowane (ang. *unfractionated heparin*, UFH) lub antagonisty witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*, VKA). W przypadku pacjentów w wieku od 28 dni do < 2 lat leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania ograniczało się do heparyn (UFH lub LMWH). Główna faza leczenia trwała od 42 do 84 dni u pacjentów w wieku < 2 lat i 84 dni u pacjentów w wieku > 2 lat. Pacjenci w wieku od 28 dni do < 18 lat, których zrandomizowano do grupy otrzymującej apiksaban, mieli możliwość kontynuowania leczenia apiksabanem przez dodatkowe 6 do 12 tygodni w fazie kontynuacji badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności obejmował wszystkie potwierdzone obrazowo i rozpoznane przypadki zarówno objawowej, jak i bezobjawowej nawracającej ŻChZZ oraz zgonów związanych z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w obu grupach leczenia nie nastąpił zgon związany z ŻChZZ. Łącznie u 4 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 2 (2,8%) pacjentów w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania wystąpiło co najmniej 1 orzeczone objawowe lub bezobjawowe nawracające zdarzenie ŻChZZ.

Mediana zakresu ekspozycji u 143 pacjentów leczonych apiksabanem wyniosła 84,0 dni. Ekspozycja przekroczyła 84 dni u 67 (46,9%) pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa stosowania, obejmujący łącznie duże krwawienie i krwawienie CRNM, wystąpił u 2 (1,4%) pacjentów leczonych apiksabanem i u 1 (1,4%) pacjenta leczonego zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania, przy czym wartość RR wynosiła 0,99 (95% CI 0,1;10,8). We wszystkich przypadkach dotyczyło to krwawienia CRNM. Niewielkie krwawienia zgłoszono u 51 (35,7%) pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 21 (29,6%) pacjentów w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania, przy czym wartość RR wynosiła 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Poważne krwawienie zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) (i) krwawienie śmiertelne; (ii) klinicznie jawne krwawienie związane ze spadkiem hemoglobiny o co najmniej 20 g/l (2 g/dl) w ciągu 24 godzin; (iii) krwawienie zaotrzewnowe, płucne, wewnątrzczaszkowe lub w inny sposób obejmujące ośrodkowy układ nerwowy; oraz (iv) krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej na sali operacyjnej (w tym radiologii interwencyjnej).

Krwawienie CRNM zdefiniowano jako krwawienie, które spełnia jeden lub oba poniższe warunki: (i) jawne krwawienie, w przypadku którego podawany jest produkt krwiopochodny i którego nie można bezpośrednio przypisać podstawowemu stanowi chorobowemu pacjenta oraz (ii) krwawienie, które wymaga interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu przywrócenia hemostazy, innego niż na sali operacyjnej.

Niewielkie krwawienie zdefiniowano jako każdy jawny lub makroskopowy dowód krwawienia, który nie spełnia powyższych kryteriów ani dla poważnego krwawienia, ani dla krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże. Krwawienie miesiączkowe zostało sklasyfikowane jako niewielkie krwawienie, a nie krwawienie istotne klinicznie inne niż duże.

U 53 pacjentów, którzy wzięli udział w fazie kontynuacji badania i byli leczeni apiksabanem, nie zgłoszono żadnego przypadku objawowego i bezobjawowego nawrotu ŻChZZ ani zgonu związanego z ŻChZZ. U żadnego pacjenta w fazie kontynuacji badania nie wystąpiło orzeczone duże krwawienie ani krwawienie CRNM. U ośmiu (8/53; 15,1%) pacjentów w fazie kontynuacji badania zgłoszono niewielkie krwawienia.

W grupie otrzymującej apiksaban nastąpiły 3 zgony, a w grupie leczonej zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania – 1 zgon, przy czym wszystkie zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem. Według oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet ds. oceny zdarzeń żaden z tych zgonów nie był spowodowany ŻChZZ ani krwawieniem.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży są oparte na badaniu CV185325, dotyczącym leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ, uzupełnionym o badanie PREVAPIX-ALL i badanie SAXOPHONE dotyczące stosowania w ramach pierwotnej profilaktyki ŻChZZ, jak również na badaniu CV185118 dotyczącym stosowania pojedynczej dawki. Dane te obejmują 970 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, z których 568 otrzymywało apiksaban.

Nie ma zatwierdzonego wskazania do stosowania u dzieci i młodzieży w ramach pierwotnej profilaktyki ŻChZZ.

Zapobieganie ŻChZZ u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) lub chłoniakiem limfoblastycznym (ang. lymphoblastic lymphoma, LL)

W badaniu PREVAPIX-ALL łącznie 512 pacjentów w wieku od ≥ 1 do < 18 lat z nowo zdiagnozowaną ALL lub LL, poddawanych chemioterapii indukującej polegającej na podawaniu asparaginazy przez cewnik umieszczony na stałe w centralnym dostępie żylnym, zrandomizowano w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby w stosunku 1:1 do grupy leczonej apiksabanem w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej albo do grupy leczonej standardowo (w której nie podawano ogólnoustrojowych leków przeciwzakrzepowych). Apiksaban podawano w stałej dawce, uzależnionej od masy ciała, dającej ekspozycję porównywalną z obserwowaną u dorosłych otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 3). Apiksaban był dostarczany w postaci

tabletek o mocy 2,5 mg, tabletek o mocy 0,5 mg lub roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/ml. Mediana czasu ekspozycji w grupie leczonej apiksabanem wyniosła 25 dni.

Tabela 3. Dawkowanie apiksabanu w badaniu PREVAPIX-ALL

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
6 do < 10,5 kg	0,5 mg dwa razy na dobę
10,5 do < 18 kg	1 mg dwa razy na dobę
18 do < 25 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
25 do < 35 kg	2 mg dwa razy na dobę
≥ 35 kg	2,5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności obejmował zestawienie różnych przypadków orzeczonej objawowej i bezobjawowej niezakończonej zgonem zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zakrzepicy zatok żylnych mózgu i zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności wystąpił 31 (12,1%) razy w grupie leczonej apiksabanem i 45 (17,6%) razy w grupie leczonej standardowo. Zmniejszenie ryzyka względnego nie osiągnęło istotności statystycznej.

Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa były oceniane zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH). Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, poważne krwawienie, wystąpił u 0,8% pacjentów w każdej grupie leczenia. Do istotnego klinicznie krwawienia innego niż poważne (ang. *clinically relevant non-major bleeding*, CRNM) doszło u 11 pacjentów (4,3%) w grupie leczonej apiksabanem i u 3 pacjentów (1,2%) w grupie leczonej standardowo. Najczęstszym krwawieniem CRNM przyczyniającym się do różnicy w leczeniu było krwawienie z nosa o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Niewielkie krwawienia wystąpiły u 37 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem (14,5%) i u 20 pacjentów (7,8%) w grupie leczonej standardowo.

Zapobieganie chorobie zakrzepowo-zatorowej (TE) u dzieci i młodzieży z wrodzonymi lub nabytymi wadami serca

SAXOPHONE było otwartym, wieloośrodkowym badaniem porównawczym z randomizacją w stosunku 2:1, w którym wzięli udział pacjenci w wieku od 28 dni do < 18 lat z wrodzoną lub nabytą chorobą serca, wymagający leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjenci zostali przydzieleni do grupy leczonej apiksabanem albo do grupy leczonej standardowo antagonistą witaminy K lub heparyną drobnocząsteczkową w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Apiksaban podawano w stałej dawce, uzależnionej od masy ciała, dającej ekspozycję porównywalną z obserwowaną u dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg dwa razy na dobę (patrz tabela 4). Apiksaban był dostarczany w postaci tabletek o mocy 5 mg, tabletek o mocy 0,5 mg lub roztworu doustnego o stężeniu 0,4 mg/ml. Średni czas ekspozycji w grupie leczonej apiksabanem wyniósł 331 dni.

Tabela 4. Dawkowanie apiksabanu w badaniu SAXOPHONE

Zakres masy ciała	Schemat dawkowania
6 do < 9 kg	1 mg dwa razy na dobę
9 do < 12 kg	1,5 mg dwa razy na dobę
12 do < 18 kg	2 mg dwa razy na dobę
18 do < 25 kg	3 mg dwa razy na dobę
25 do < 35 kg	4 mg dwa razy na dobę
≥ 35 kg	5 mg dwa razy na dobę

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, obejmujący łącznie poważne krwawienie i krwawienie CRNM, oba określane według kryteriów ISTH, wystąpił u 1 (0,8%) ze 126 pacjentów w grupie leczonej apiksabanem i u 3 (4,8%) z 62 pacjentów w grupie leczonej standardowo. Częstość drugorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, czyli orzeczonego poważnego krwawienia, krwawienia CRNM i wszystkich zdarzeń związanych z krwawieniem, była podobna w obu grupach leczenia. Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, którym było odstawienie leku z powodu zdarzenia niepożądanego, nietolerancji lub krwawienia, zgłoszono u 7 (5,6%) pacjentów w grupie otrzymującej apiksaban i u 1 (1,6%) pacjenta w grupie leczonej standardowo. U żadnego pacjenta w obu grupach leczenia nie zaszło zdarzenie zakrzepowo-zatorowe. W żadnej z grup leczenia nie nastąpił zgon.

Badanie to zostało prospektywnie zaprojektowane pod kątem opisowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ze względu na spodziewaną niewielką częstość TE i krwawień w tej populacji. Ze względu na obserwowaną w tym badaniu niewielką częstość TE nie można było dokonać ostatecznej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Eliquis w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Apiksaban jest szybko wchłaniany i u dzieci i młodzieży osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) po około 2 godzinach od podania pojedynczej dawki.

U osób dorosłych bezwzględna dostępność biologiczna apiksabanu wynosi około 50% dla dawek do 10 mg. Apiksaban ulega szybkiemu wchłanianiu, a maksymalne stężenie produktu (C_{max}) występuje 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie z posiłkiem nie wpływa na wartości AUC ani C_{max} apiksabanu przy dawce 10 mg. Apiksaban może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Apiksaban wykazuje farmakokinetykę liniową z proporcjonalnym do dawki wzrostem ekspozycji przy dawkach doustnych do 10 mg. Przy dawkach ≥ 25 mg apiksaban wykazuje ograniczone wchłanianie przez rozpuszczanie produktu i obniżoną dostępność biologiczną. Parametry ekspozycji na apiksaban wykazują niewielką lub umiarkowaną zmienność odzwierciedloną przez zmienność wewnątrzosobniczą i międzyosobniczą wynoszącą odpowiednio około 20% CV (współczynnik zmienności) i $\sim 30\%$ CV.

Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg w sporządzonej z 30 ml wody zawiesinie ekspozycja była porównywalna do ekspozycji po podaniu doustnym 2 całych tabletek 5 mg. Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg z 30 g musu jabłkowego wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 21% i 16% mniejsze niż po podaniu 2 całych tabletek 5 mg. Zmniejszenie ekspozycji nie jest uważane za istotne klinicznie.

Po podaniu rozkruszonej tabletki apiksabanu o mocy 5 mg w sporządzonej z 60 ml G5W zawiesinie podanej przez zgłębnik nosowo-żołądkowy ekspozycja była podobna do ekspozycji obserwowanej w innych badaniach klinicznych z udziałem zdrowych uczestników otrzymujących pojedynczą dawkę doustną apiksabanu w postaci tabletki 5 mg.

Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny w stosunku do dawki profil farmakokinetyczny apiksabanu, wyniki dotyczące biodostępności uzyskane w prowadzonych obecnie badaniach mogą mieć również zastosowanie do mniejszych dawek apiksabanu.

Dystrybucja

U dorosłych apiksaban wiąże się z białkami osocza w około 87%. Objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi około 21 litrów.

Metabolizm i eliminacja

Apiksaban ma liczne drogi eliminacji. Z podanej dawki apiksabanu u dorosłych około 25% wykryto w postaci metabolitów, z których większość stwierdzono w kale. U dorosłych wydalanie apiksabanu przez nerki odpowiadało za około 27% całkowitego klirensu produktu. W badaniach klinicznych i nieklinicznych obserwowano dodatkowo wydalanie produktu odpowiednio z żółcią i bezpośrednie wydalanie drogą jelitową.

U dorosłych całkowity klirens apiksabanu wynosi około 3,3 l/h, a okres półtrwania około 12 godzin. U dzieci i młodzieży całkowity pozorny klirens apiksabanu wynosi około 3,0 l/h.

Głównymi szlakami metabolicznymi są O-demetylacja i hydroksylacja pierścienia 3-oksopiperydynowego. Apiksaban jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5, w mniejszym stopniu przez CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Apiksaban (substancja czynna) występuje w osoczu człowieka głównie w postaci niezmienionej; nie stwierdzono aktywnych metabolitów krążących. Apiksaban jest substratem białek transportowych, P-gp i białka oporności raka sutka.

Zaburzenia czynności nerek

U dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat ciężkie zaburzenia czynności nerek definiowane są jako szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA). W badaniu CV185325, u pacjentów w wieku poniżej 2 lat progi definiujące ciężkie zaburzenia czynności nerek, pogrupowane według płci i wieku poporodowego, zestawiono w tabeli 5 poniżej; każdy próg odpowiada eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc. u pacjentów w wieku ≥ 2 lat.

Tabela 5: Progi kwalifikowalności eGFR w badaniu CV185325

Wiek poporodowy (płeć)	Zakres odniesienia GFR (ml/min/1,73 m ² pc.)	Próg kwalifikowalności w odniesieniu do eGFR*
1 tydzień (mężczyźni i kobiety)	41 ± 15	≥ 8
2–8 tygodni (mężczyźni i kobiety)	66 ± 25	≥ 12
> 8 tygodni do < 2 lat (mężczyźni i kobiety)	96 ± 22	≥ 22
2–12 lat (mężczyźni i kobiety)	133 ± 27	≥ 30
13–17 lat (mężczyźni)	140 ± 30	≥ 30
13–17 lat (kobiety)	126 ± 22	≥ 30

* Próg kwalifikujący do udziału w badaniu CV185325, w którym szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) obliczono na podstawie zaktualizowanego równania Schwartza przyłóżkowego (Schwartz, GJ i wsp., CJASN 2009). Ten próg zgodny z protokołem odpowiadał eGFR, poniżej którego uznawano, że u potencjalnego pacjenta występuje „niewystarczająca czynność nerek”, co było kryterium wykluczającym z udziału w badaniu CV185325. Każdy próg został zdefiniowany jako eGFR < 30% 1 odchylenia standardowego (SD) poniżej zakresu referencyjnego GFR dla wieku i płci. Wartości progowe dla pacjentów w wieku < 2 lat odpowiadają eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc., co stanowi konwencjonalną definicję ciężkiej niewydolności nerek u pacjentów w wieku > 2 lat.

Dzieci i młodzież, u których współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosił ≤ 55 ml/min/1,73 m² pc., nie wzięli udziału w badaniu CV185325, chociaż kwalifikowali się do niego pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² pc.). Na podstawie danych uzyskanych u osób dorosłych i ograniczonych danych uzyskanych u wszystkich dzieci i młodzieży leczonych apiksabanem, nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

U dorosłych nie stwierdzono wpływu zaburzeń czynności nerek na maksymalne stężenie apiksabanu. Wzrost ekspozycji na apiksaban był skorelowany ze spadkiem czynności nerek, ocenianej za pomocą zmierzonego klirensu kreatyniny. U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 51–80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) i ciężkimi (klirens kreatyniny 15–29 ml/min)

zaburzeniami czynności nerek stężenie apiksabanu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio o 16%, 29% i 44% w porównaniu z osobami z prawidłowym klirensiem kreatyniny. Zaburzenia czynności nerek nie miały wyraźnego wpływu na zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem hamującym aktywność czynnika Xa.

U dorosłych uczestników ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wartość AUC apiksabanu zwiększyła się o 36% po jego podaniu w pojedynczej dawce 5 mg bezpośrednio po hemodializie, w porównaniu do wartości obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Hemodializa rozpoczęta dwie godziny po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg zmniejszała AUC apiksabanu o 14% u tych pacjentów z ESRD, co odpowiada wartości klirensu dializacyjnego apiksabanu wynoszącej 18 ml/min. W związku z tym mało prawdopodobne jest, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

W badaniu z udziałem dorosłych, w którym porównywano 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [klasa A w skali Childa-Pugh: wynik 5 (n = 6) i wynik 6 (n = 2)] oraz 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby [klasa B w skali Childa-Pugh: wynik 7 (n = 6) i wyniki 8 (n = 2)] z 16 zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, nie stwierdzono zmian farmakokinetyki ani farmakodynamiki pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zmiany w hamowaniu aktywności czynnika Xa i INR były porównywalne u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób zdrowych.

Płeć

Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z płcią u dzieci i młodzieży.

U osób dorosłych ekspozycja na apiksaban była o około 18% większa u kobiet niż u mężczyzn.

Pochodzenie etniczne i rasa

Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z pochodzeniem etnicznym i rasą u dzieci i młodzieży.

Masa ciała

Podawanie apiksabanu u dzieci i młodzieży opiera się na stałej dawce zgodnej ze schematem dla danego przedziału masy ciała.

U dorosłych z masą ciała > 120 kg ekspozycja na apiksaban była około 30% mniejsza, natomiast u osób z masą ciała < 50 kg była ona około 30% większa niż u osób o masie ciała od 65 do 85 kg.

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

U osób dorosłych zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD) między stężeniem apiksabanu w osoczu a kilkoma punktami końcowymi PD [działanie hamujące aktywność czynnika Xa (AXA), INR, PT, aPTT] oceniano po podaniu szerokiego zakresu dawek produktu (od 0,5 do 50 mg). Podobnie oceny zależności PK/PD apiksabanu u dzieci i młodzieży wskazują na liniową zależność między stężeniem apiksabanu a AXA. Pokrywa się to z wcześniej udokumentowaną zależnością u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na płodność i rozwój zarodkowo-płodowy oraz toksyczności u dzieci i młodzieży, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Istotne wyniki obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym były związane z farmakodynamicznym działaniem apiksabanu na parametry krzepnięcia krwi. W badaniach toksyczności zaobserwowano tendencję w kierunku nieznacznej krwawienia lub braku zwiększenia krwawienia. Wynik ten należy jednak interpretować ostrożnie, gdy jest on ekstrapolowany na ludzi, ponieważ może być on spowodowany niższą wrażliwością gatunku w badaniach nieklinicznych w porównaniu z ludźmi.

U samic szczura stwierdzono wysoki stosunek stężenia apiksabanu w mleku do stężenia w osoczu ($C_{\max}$ około 8, AUC około 30), prawdopodobnie wskutek aktywnego transportu do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Sodu laurylosiarczan (E487)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E1518)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

Po zmieszaniu z wodą, preparatem do żywienia niemowląt lub sokiem jabłkowym ten płynny produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 2 godzin.

Ten produkt leczniczy zmieszany z przecierem jabłkowym należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka z folii aluminiowej z zabezpieczeniem przed dziećmi zawierająca granulkę powlekaną

1 × 0,5 mg

Saszetka z folii aluminiowej z zabezpieczeniem przed dziećmi zawierająca granulki powlekane

3 × 0,5 mg

Saszetka z folii aluminiowej z zabezpieczeniem przed dziećmi zawierająca granulki powlekane

4 × 0,5 mg

Każde pudełko tekturowe zawiera 28 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Szczegółowa instrukcja przygotowywania i podawania dawki znajduje się w „Instrukcji stosowania”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/017

EU/1/11/691/018

EU/1/11/691/019

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maja 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 stycznia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Włochy

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Eliquis jest wprowadzony do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać produkt Eliquis, miały dostęp do następujących materiałów edukacyjnych lub otrzymały następujące materiały edukacyjne:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla lekarzy
- Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta.

Wszyscy pacjenci i (lub) opiekunowie dzieci i młodzieży leczonych produktem Eliquis powinni otrzymać „Kartę ostrzeżeń dla pacjenta” (dołączoną do każdego opakowania produktu leczniczego).

Kluczowe elementy wytycznych dla lekarzy:

- Szczegóły na temat populacji narażonej na potencjalne wysokie ryzyko krwawienia
- Zalecane dawki i wytyczne dotyczące dawkowania dla różnych wskazań
- Zalecenia związane z dostosowaniem dawki w populacjach ryzyka, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby
- Wytyczne dotyczące zmiany leczenia z produktu Eliquis oraz na produkt Eliquis
- Wytyczne dotyczące zabiegów chirurgicznych lub innych zabiegów inwazyjnych oraz tymczasowego przerwania stosowania leku
- Postępowanie po przedawkowaniu i w przypadku krwotoku
- Zastosowanie testów koagulacji i ich interpretacja
- Informacja, iż wszyscy pacjenci i (lub) opiekunowie dzieci i młodzieży powinni otrzymać Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta oraz powinni otrzymać poradę w zakresie:
 - oznak lub objawów krwawień oraz w jakich przypadkach zgłaszać się do pracowników ochrony zdrowia
 - ważności przestrzegania zalecanej terapii
 - konieczności przynoszenia ze sobą Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta na każdą wizytę
 - potrzeby informowania pracowników ochrony zdrowia, że pacjent przyjmuje produkt Eliquis, w przypadku planowanego jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnego.

Kluczowe elementy Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta:

- Objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawień oraz w jakich przypadkach należy zgłaszać się do pracowników ochrony zdrowia
- Znaczenie przestrzegania zalecanej terapii
- Konieczność przynoszenia ze sobą Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta na każdą wizytę
- Potrzeba informowania pracowników ochrony zdrowia, że pacjent przyjmuje produkt Eliquis, w przypadku planowanego jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 2,5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eliquis 2,5 mg tabletki powlekane
apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg apiksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i sól. Dodatkowe informacje można znaleźć w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

10 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
200 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Eliquis 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 2,5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 2,5 mg tabletki
apiksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 2,5 mg (Symbol)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 2,5 mg tabletki
apiksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

słońce jako symbol
księżyc jako symbol

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eliquis 5 mg tabletki powlekane
apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg apiksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i sól. Dodatkowe informacje można znaleźć w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
200 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Eliquis 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 5 mg tabletki
apiksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ETYKIETA NA PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE I BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 0,15 mg granulat w kapsułkach otwieranych
apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka otwierana zawiera 0,15 mg apiksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę. Dodatkowe informacje można znaleźć w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat w kapsułkach otwieranych
28 kapsułek otwieranych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z treścią ulotki oraz „Instrukcją stosowania”.
Nie wolno połykać kapsułek otwieranych. Otworzyć i wymieszać zawartość z płynem.
Podanie doustne po rekonstytucji.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW,
JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/016 (28 kapsułek otwieranych zawierających granulat)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pudełko zewnętrzne: Eliquis 0,15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR- KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA SASZETKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eliquis 0,5 mg granulka powlekana w saszetce
apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka 0,5 mg zawiera 1 x 0,5 mg granulkę powlekaną apiksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i sól. Dodatkowe informacje można znaleźć w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulki powlekane w saszetce
28 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z treścią ulotki oraz „Instrukcją stosowania”.
Podanie doustne po rekonstytucji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/017 (28 saszetek; każda saszetka zawiera 1 granulkę powlekana)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Eliquis 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR- KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eliquis 0,5 mg granulka powlekana
apiksaban
podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BMS/Pfizer EEIG

4. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

5. NUMER SERII

Lot

6. INNE

1 granulka (0,5 mg)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA SASZETKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eliquis 1,5 mg granulki powlekane w saszetce
apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka 1,5 mg zawiera 3 x 0,5 mg granulki powlekane apiksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i sól. Dodatkowe informacje można znaleźć w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulki powlekane w saszetce
28 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z treścią ulotki oraz „Instrukcją stosowania”.
Podanie doustne po rekonstytucji.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW,
JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/018 (28 saszetek; każda saszetka zawiera 3 granulki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Eliquis 1,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR- KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eliquis 1,5 mg granulki powlekane
apiksaban
podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BMS/Pfizer EEIG

4. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

5. NUMER SERII

Lot

6. INNE

3 granulki (1,5 mg)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA SASZETKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eliquis 2 mg granulka powlekana w saszetce
apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka 2,0 mg zawiera 4 x 0,5 mg granulki powlekane apiksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i sól. Dodatkowe informacje można znaleźć w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulki powlekane w saszetce
28 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z treścią ulotki oraz „Instrukcją stosowania”.
Podanie doustne po rekonstytucji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/019 (28 saszetek; każda saszetka zawiera 4 granulki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Eliquis 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR- KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eliquis 2 mg granulki powlekane
apiksaban
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BMS/Pfizer EEIG

4. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

5. NUMER SERII

Lot

6. INNE

4 granulki (2 mg)

KARTA OSTRZEŻEŃ DLA PACJENTA

Eliquis (apiksaban)

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta

Należy zawsze mieć tę kartę przy sobie.

Należy pokazać tę kartę farmaceucie, dentyście i innym osobom należącym do fachowego personelu medycznego, którzy leczą pacjentów.

Leczę się przeciwzakrzepowo z zastosowaniem leku Eliquis (apiksaban) w celu zapobiegania powstaniu zakrzepów krwi.

Należy uzupełnić ten punkt lub zwrócić się do lekarza z prośbą o uzupełnienie

Imię i nazwisko:

Data urodzenia:

Wskazanie:

Dawka: mg dwa razy na dobę

Imię i nazwisko lekarza:

Numer telefonu lekarza:

Informacja dla pacjentów

- Lek Eliquis należy przyjmować regularnie, zgodnie z zaleceniami. W przypadku pominięcia porannej dawki należy przyjąć ją od razu, jak tylko pacjent sobie o tym przypomni i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Nie należy przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano, zamiast tego należy kontynuować przyjmowanie leku następnego dnia zgodnie z zaleceniami, dwa razy na dobę.
- Nie należy przerywać stosowania leku Eliquis bez konsultacji z lekarzem, ze względu na ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub innych powikłań.
- Eliquis pomaga w rozrzedzaniu krwi. Jednakże może to zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia.
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawień w tym zasinienie lub wylew podskórny, smoliste stolce, krew w moczu, krwawienie z nosa, zawroty głowy, zmęczenie, bladość lub osłabienie, nagły, silny ból głowy, odkrztuszanie krwi lub krwawe wymioty.
- Jeśli krwawienie nie ustępuje samoczynnie, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.**
- W przypadku konieczności poddania się zabiegowi chirurgicznemu lub jakimkolwiek zabiegowi inwazyjnemu, należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Eliquis.

{MMM RRRR}

Informacja dla osób należących do fachowego personelu medycznego

- Eliquis (apiksaban) jest doustnym lekiem przeciwzakrzepowym działającym poprzez bezpośrednie, selektywne hamowanie czynnika Xa.
- Eliquis może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia, należy niezwłocznie przerwać leczenie.
- Leczenie lekiem Eliquis nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek. Kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny (nie jest zalecane oznaczanie czasu protrombinowego (PT), międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) oraz czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)).

- Dostępny jest lek odwracający działanie apiksabanu skierowane przeciw czynnikowi Xa.

KARTA OSTRZEŻEŃ DLA PACJENTA ELIQUIS (apiksaban) [dzieci i młodzież]

Eliquis (apiksaban)

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Dziecko lub jego opiekun powinni mieć tę kartę zawsze przy sobie.

Przed leczeniem należy pokazać tę kartę farmaceucie, dentyście i innym osobom związanym z ochroną zdrowia.

Leczę się przeciwzakrzepowo lekiem Eliquis (apiksabanem) w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi.

Należy uzupełnić ten punkt samodzielnie lub zwrócić się do lekarza z prośbą o jego uzupełnienie.

Imię i nazwisko:

Data urodzenia:

Wskazanie:

Masa ciała:

Dawka: mg dwa razy na dobę

Imię i nazwisko lekarza:

Numer telefonu lekarza:

Informacja dla pacjentów/opiekunów

- Lek Eliquis należy przyjmować/podawać regularnie, zgodnie z zaleceniami. W przypadku pominięcia dawki porannej należy przyjąć/podać ją od razu, jak tylko pacjent/opiekun sobie o tym przypomni i można ją przyjąć/podać jednocześnie z dawką wieczorną. Pominętą dawkę wieczorną można przyjąć/podać wyłącznie tego samego wieczoru. Nie należy przyjmować/podawać dwóch dawek następnego dnia rano, zamiast tego należy kontynuować przyjmowanie/podawanie leku następnego dnia zgodnie z zaleceniami, dwa razy na dobę.
- Nie należy przerywać przyjmowania/podawania leku Eliquis bez konsultacji z lekarzem, ze względu na ryzyko zakrzepu krwi lub innych powikłań.
- Lek Eliquis pomaga w rozrzedzaniu krwi, może to jednak zwiększać ryzyko krwawienia.
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawień obejmują zasinienie lub wylew podskórny, smoliste stolce, krew w moczu, krwawienie z nosa, zawroty głowy, zmęczenie, bladość lub osłabienie, nagły i silny ból głowy, odkrztuszanie krwi lub krwawe wymioty.
- Jeśli krwawienie nie ustąpi samoczynnie, należy **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.
- W przypadku konieczności poddania się zabiegowi chirurgicznemu lub jakimkolwiek zabiegowi inwazyjnemu należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Eliquis.

{MMM RRRR}

Informacja dla osób należących do fachowego personelu medycznego

- Eliquis (apiksaban) jest doustnym lekiem przeciwzakrzepowym działającym przez bezpośrednie, selektywne hamowanie czynnika Xa.
- Lek Eliquis może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku poważnego krwawienia należy niezwłocznie przerwać leczenie.
- Stosowanie leku Eliquis nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek. Skalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być przydatny w wyjątkowych sytuacjach, na przykład w razie przedawkowania lub nagłego zabiegu chirurgicznego [nie zaleca się oznaczania czasu protrombinowego (PT), międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) ani czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)] – patrz ChPL.
- Dla osób dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie apiksabanu skierowane przeciw czynnikowi Xa, jednakże nie ustalono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktów leczniczych dla andeksanetu alfa).

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eliquis 2,5 mg tabletki powlekane apiksaban

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eliquis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eliquis
3. Jak przyjmować lek Eliquis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eliquis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eliquis i w jakim celu się go stosuje

Lek Eliquis zawiera czynną substancję apiksaban i należy do grupy tzw. leków przeciwzakrzepowych. Lek ten pomaga zapobiegać powstawaniu zakrzepów krwi przez blokowanie czynnika Xa, który jest ważnym czynnikiem krzepnięcia.

Eliquis jest stosowany u dorosłych:

- w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi (zakrzepica żył głębokich) po operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolannowego. Po operacji biodra lub kolana u pacjenta może wzrosnąć ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych. Może to prowadzić do wystąpienia obrzęku nóg, przebiegającego z bólem lub bez bólu. Jeżeli zakrzep krwi przemieści się z kończyny dolnej do płuc, może zablokować przepływ krwi przez płuca, co spowoduje duszność z uczuciem bólu w klatce piersiowej lub bez. Ten stan (zatorowość płucna) może zagrażać życiu i wymaga natychmiastowej interwencji lekarza.
- w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi w sercu u pacjentów z nieregularnym rytmem serca (migotaniem przedsionków) i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Zakrzepy krwi mogą odrywać się i przemieszczać do mózgu, co prowadzi do udaru mózgu, bądź do innych narządów, utrudniając dopływ krwi do tych narządów (co określa się także jako zatorowość systemową). Udar mózgu może zagrażać życiu i wymaga natychmiastowej pomocy medycznej.
- w leczeniu zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) oraz w naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna), a także w zapobieganiu ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych i (lub) płuc.

Lek Eliquis stosuje się u dzieci w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat, w leczeniu zakrzepów krwi i zapobieganiu ponownemu tworzeniu się zakrzepów krwi w żyłach lub w naczyniach krwionośnych płuc.

Informacje na temat masy ciała i zalecanej dawki znajdują się w punkcie 3.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eliquis

Kiedy nie stosować leku Eliquis

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na apiksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- **jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie**,
- **jeśli pacjent ma chorobę narządu**, która zwiększa ryzyko poważnego krwawienia (takie jak **czynny lub niedawno rozpoznany wrzód żołądka lub jelita, niedawno rozpoznane krwawienie do mózgu**),
- **jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby**, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia (koagulopatia wątrobową),
- **jeśli pacjent przyjmuje leki zapobiegające krzepnięciu krwi** (np. warfarynę, rywaroksaban, dabigatran lub heparynę), z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy u pacjenta założono linię dostępu dożylnego lub dotętniczego i heparyna jest podawana przez tę linię w celu utrzymania jej drożności albo gdy pacjent jest poddawany ablacji cewnikowej (do jego żyły wprowadzany jest cewnik) z powodu nieregularnego bicia serca (arytmii).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeżeli u pacjenta występuje jeden z poniższych stanów:

- **zwiększone ryzyko krwawienia**, na przykład:
 - **zaburzenia przebiegające z krwawieniem**, w tym przypadki skutkujące zmniejszoną aktywnością płytek krwi,
 - **bardzo wysokie ciśnienie krwi**, niewyrównane za pomocą leków,
 - **jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat**,
 - **jeśli pacjent waży 60 kg lub mniej**,
- **ciężka choroba nerek lub jeśli pacjent jest dializowany**,
- **problem z wątrobą lub przypadki problemów z wątrobą występujące w przeszłości**.
 - Ten lek należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z oznakami zmian czynności wątroby.
- **rurka (cewnik) lub zastrzyk do kręgosłupa** (znieczulający lub przeciwbólowy), w takim przypadku lekarz zaleci przyjęcie tego leku po 5 lub więcej godzinach od usunięcia cewnika,
- **jeśli pacjent ma protezę zastawki serca**,
- **jeśli lekarz określi, że ciśnienie krwi pacjenta jest niestabilne lub planowane jest inne leczenie, lub zabieg chirurgiczny w celu usunięcia zakrzepu krwi z kończyn dolnych**.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Eliquis

- **jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym** (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko zakrzepów), pacjent powinien powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia.

W przypadku konieczności poddania się operacji lub zabiegowi, które mogą być związane z krwawieniem, lekarz może poprosić pacjenta o tymczasowe zaprzestanie przyjmowania tego leku na krótki czas. W przypadku braku pewności, czy dany zabieg może być związany z krwawieniem, należy zapytać o to lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tego leku u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg.

Lek Eliquis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektóre leki mogą nasilać działanie leku Eliquis, a niektóre mogą osłabiać jego działanie. Lekarz podejmie decyzję, czy pacjent powinien otrzymywać lek Eliquis w trakcie przyjmowania innych leków i jak skrupulatnie powinien być monitorowany.

Następujące leki mogą nasilać działanie leku Eliquis i zwiększać ryzyko niepożądanego krwawienia:

- niektóre **leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych** (np. ketokonazol i inne)
- niektóre **leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV / AIDS** (np. rytonawir)
- inne **leki stosowane w celu zmniejszenia krzepnięcia krwi** (np. enoksaparyna i inne)
- **leki przeciwzapalne lub przeciwbólowe** (np. kwas acetylosalicylowy lub naproksen), szczególnie w przypadku, kiedy pacjent ma więcej niż 75 lat i przyjmuje kwas acetylosalicylowy, może być narażony na zwiększone ryzyko niepożądanego krwawienia
- **leki stosowane w przypadku wysokiego ciśnienia krwi lub problemów z sercem** (np. diltiazem)
- **leki przeciwdepresyjne zwane selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.**

Następujące leki mogą zmniejszać zdolność leku Eliquis do zapobiegania tworzeniu zakrzepów:

- **leki zapobiegające padaczce lub napadom drgawkowym** (np. fenytoina i inne)
- **ziele dziurawca** (suplement ziołowy stosowany w depresji)
- **leki stosowane w leczeniu gruźlicy lub innych zakażeń** (np. ryfampicyna).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Wpływ leku Eliquis na ciążę i nienarodzone dziecko jest nieznany. Nie należy przyjmować tego leku w ciąży. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, powinna **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

Nie wiadomo, czy lek Eliquis przenika do mleka ludzkiego. Przed zastosowaniem tego leku w trakcie karmienia piersią należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Pacjentce może zostać zalecone przerwanie karmienia piersią lub przerwanie/nierozpoczynanie przyjmowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Eliquis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Lek Eliquis zawiera laktozę (będącą cukrem) oraz sól

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed przyjęciem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Eliquis

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dawka

Tabletkę należy połączyć popijając wodą. Lek Eliquis można przyjmować niezależnie od posiłków. W celu uzyskania najlepszych wyników leczenia zaleca się przyjmowanie tabletek każdego dnia o tych samych porach.

Jeśli pacjent ma problemy z połykaniem tabletek w całości, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Eliquis. Tabletkę można bezpośrednio przed żarciem rozkruszyć i wymieszać z wodą lub 5% wodnym roztworem glukozy, sokiem lub musem jabłkowym.

Instrukcje dotyczące rozkruszania tabletek:

- Rozkruszyć tabletkę tłuczkiem w moździerzu.
- Ostrożnie przenieść proszek do odpowiedniego pojemnika, a następnie wymieszać go z niewielką ilością, np. 30 ml (2 łyżki), wody lub innego wymienionego powyżej płynu w celu

- sporządzenia mieszaniny.
- Połknąć mieszaninę.
- Przepłukać tłuczek i moździerz użyte do rozkruszenia tabletek oraz pojemnik niewielką ilością wody lub innym płynem (np. 30 ml) i połknąć płyn po przepłukaniu.

W razie potrzeby lekarz może podać pacjentowi rozkruszoną tabletkę leku Eliquis wymieszaną z 60 ml wody lub 5% wodnego roztworu glukozy przez rurkę nosowo-żołądkową.

Lek Eliquis należy przyjmować zgodnie z zaleceniami w następujących wskazaniach:

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po operacjach protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę leku Eliquis 2,5 mg dwa razy na dobę. Na przykład jedna tabletką rano i jedna wieczorem.

Pierwszą tabletkę należy przyjąć 12 do 24 godzin po operacji.

Jeżeli pacjent przebył poważną operację **stawu biodrowego**, zazwyczaj będzie przyjmował tabletki przez 32 do 38 dni.

Jeżeli pacjent przebył poważną operację **stawu kolanowego**, zazwyczaj będzie przyjmował tabletki przez 10 do 14 dni.

Zapobieganie powstawaniu zakrzepu krwi w sercu u pacjentów z nieregularnym rytmem serca (migotaniem przedsionków) i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę.

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę leku Eliquis **2,5 mg** dwa razy na dobę, jeżeli:

- u pacjenta występują **ciężkie zaburzenia czynności nerek**,
- **spełnione są dwa lub więcej spośród następujących warunków:**
 - wyniki badań krwi pacjenta sugerują obniżoną czynność nerek (wartość stężenia kreatyniny w surowicy wynosi 1,5 mg/dl (133 mikromole/l) lub więcej),
 - pacjent jest w wieku 80 lat lub więcej,
 - masa ciała pacjenta wynosi 60 kg lub mniej.

Zalecana dawka to jedna tabletką dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletką rano i jedna wieczorem. Lekarz zdecyduje, jak długo należy kontynuować leczenie.

Leczenie zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych i zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w płucach

Zalecana dawka wynosi **dwie tabletki** leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, na przykład dwie tabletki rano i dwie wieczorem.

Po 7 dniach zalecana dawka wynosi **jedną tabletkę** leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletką rano i jedna wieczorem.

Zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia

Zalecana dawka to jedna tabletką leku Eliquis **2,5 mg** dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletką rano i jedna wieczorem.

Lekarz zdecyduje, jak długo należy kontynuować leczenie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leczenie zakrzepów krwi i zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach lub w naczyniach krwionośnych płuc.

Ten lek należy zawsze przyjmować lub podawać zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Aby uzyskać najlepszy efekt leczenia, dawkę należy starać się przyjmować lub podawać o tej samej porze każdego dnia.

Dawka leku Eliquis jest uzależniona od masy ciała i zostanie obliczona przez lekarza.

Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży ważących co najmniej 35 kg to **cztery tabletki** leku Eliquis o mocy **2,5 mg**, podawane dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, na przykład cztery rano i cztery wieczorem. Po 7 dniach zalecana dawka to **dwie tabletki** leku Eliquis o mocy **2,5 mg**, podawane dwa razy na dobę, na przykład dwie rano i dwie wieczorem.

Dotyczy rodziców i opiekunów: należy obserwować dziecko, aby upewnić się, że przyjęta została pełna dawka.

Ważne jest, aby przestrzegać zaplanowanych wizyt u lekarza, ponieważ wraz ze zmianą masy ciała pacjenta może zaistnieć konieczność dostosowania dawki.

Lekarz może zmienić leczenie przeciwzakrzepowe w następujący sposób:

- Zmiana z leku Eliquis na leki przeciwzakrzepowe

Należy przerwać przyjmowanie leku Eliquis. Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi (na przykład heparyną) należy rozpocząć w chwili zaplanowanego przyjęcia następnej tabletki.

- Zmiana z leków przeciwzakrzepowych na lek Eliquis

Należy przerwać przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych. Leczenie lekiem Eliquis należy rozpocząć w chwili zaplanowanego przyjęcia następnej dawki leku przeciwzakrzepowego, a następnie kontynuować jego zwykle przyjmowanie.

- Zmiana z leczenia przeciwzakrzepowego obejmującego antagonistę witaminy K (np. warfarynę) na lek Eliquis

Należy odstawić lek zawierający antagonistę witaminy K. Lekarz musi wykonać badania krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć przyjmowanie leku Eliquis.

- Zmiana z leku Eliquis na leczenie przeciwzakrzepowe obejmujące antagonistę witaminy K (np. warfarynę)

Jeśli lekarz poinformuje pacjenta, że powinien on rozpocząć przyjmowanie leku zawierającego antagonistę witaminy K, wówczas należy w dalszym ciągu stosować lek Eliquis przez co najmniej 2 dni po przyjęciu pierwszej dawki leku zawierającego antagonistę witaminy K. Lekarz musi wykonać badania krwi i poinformować pacjenta, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku Eliquis.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Pacjenci, u których w celu przywrócenia prawidłowego rytmu serca konieczne jest przeprowadzenie zabiegu kardiowersji, powinni przyjmować ten lek w godzinach określonych przez lekarza, aby zapobiec tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych mózgu oraz w innych naczyniach krwionośnych organizmu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Eliquis

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę tego leku, **należy natychmiast powiadomić o tym lekarza**. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, nawet jeżeli jest puste.

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Eliquis, może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia. W przypadku krwawienia konieczne może być leczenie chirurgiczne, przetoczenie krwi lub inne leczenie mogące odwrócić działanie skierowane przeciw czynnikowi Xa.

Pominięcie zastosowania leku Eliquis

- W przypadku pominięcia dawki porannej należy przyjąć ją od razu jak pacjent sobie o tym przypomni i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną.

- Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Nie należy przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano, zamiast tego należy kontynuować przyjmowanie leku następnego dnia zgodnie z zaleceniami, dwa razy na dobę.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku lub w przypadku pominięcia więcej niż jednej dawki należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie przyjmowania leku Eliquis

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez konsultacji z lekarzem, gdyż w przypadku przedwczesnego przerwania przyjmowania leku Eliquis ryzyko wystąpienia zakrzepu krwi może być wyższe.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lek Eliquis można stosować w trzech różnych stanach medycznych. Znane działania niepożądane oraz częstość ich występowania w każdym z tych stanów medycznych mogą być różne i są one wymienione osobno poniżej. W tych stanach najczęstszym ogólnym działaniem niepożądanym tego leku jest krwawienie, które może potencjalnie zagrażać życiu i może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku przyjmowania leku Eliquis w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi po operacji stawu biodrowego lub kolanowego.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Niedokrwistość, która może powodować zmęczenie lub bladość;
- Krwawienia obejmujące:
 - wylewy podskórne i obrzęki;
- Nudności (mdłości).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Zmniejszona liczba płytek krwi (co może wpływać na krzepnięcie krwi);
- Krwawienia:
 - po operacji, w tym siniaki i obrzęki, wyciek krwi lub innego płynu z rany/cięcia pooperacyjnego (wydzielina z rany) lub miejsca wstrzyknięcia;
 - z żołądka, jelit lub jasnoczerwona krew w stolcu;
 - krew w moczu;
 - z nosa;
 - z pochwy;
- Niskie ciśnienie krwi, które może prowadzić do omdlenia lub przyspieszonego bicia serca;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - zaburzenia czynności wątroby;
 - zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych;
 - zwiększenie stężenia bilirubiny, produktu powstałego ze zniszczonych czerwonych krwinek, który może powodować zażółcenie skóry i oczu;
- Swędzenie.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)

- Reakcje uczuleniowe (nadwrażliwości), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, ust, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem;
- Krwawienie:
 - w obrębie mięśnia;

- do oczu;
- z dziąseł i odkrztuszanie krwi;
- z odbytnicy;
- Wypadanie włosów.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Krwawienie:
 - do mózgu lub w obrębie kręgosłupa;
 - w płucach lub w gardle;
 - w jamie ustnej;
 - do jamy brzusznej lub do przestrzeni położonej w tylnej części jamy brzusznej;
 - z żyłaków odbytu;
 - wyniki badań świadczące o obecności krwi w stolcu lub w moczu;
- Wysypka skórna, w przebiegu której mogą tworzyć się pęcherze i która wyglądem przypomina małe tarcze strzelnicze (ciemne plamki w środku otoczone jaśniejszą obwódką, z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*);
- Zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń), które może powodować wysypkę skórą lub wypukłe, płaskie, czerwone, okrągłe plamy pod powierzchnią skóry, lub siniaki;
- Krwawienie w nerce, niekiedy z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia czynności nerek (nefropatia związana z podaniem leków przeciwzakrzepowych).

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku przyjmowania leku Eliquis w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepu krwi w sercu u pacjentów z nieregularnym rytmem serca i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Krwawienie, w tym:
 - do oka;
 - do żołądka lub jelita;
 - z odbytnicy
 - krew w moczu;
 - z nosa;
 - z dziąseł;
 - wylew podskórny i obrzęk;
- Niedokrwistość, która może powodować zmęczenie lub bladość;
- Niskie ciśnienie krwi, które może prowadzić do omdlenia lub przyspieszonego bicia serca;
- Nudności (mdłości);
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Krwawienie:
 - do mózgu lub w obrębie kręgosłupa;
 - w jamie ustnej lub krwioplucie;
 - w jamie brzusznej lub z pochwy;
 - jasnoczerwona krew w stolcu;
 - krwawienie występujące po operacji, w tym zasinienie i obrzęk, wyciek krwi lub płynu z rany operacyjnej/miejsca nacięcia tkanek (wydzielina z rany) lub miejsca wstrzyknięcia
 - z żyłaków odbytu;
 - obecność krwi w stolcu lub w moczu wykryta w badaniach laboratoryjnych;
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi (co może wpływać na krzepnięcie);
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - nieprawidłową czynność wątroby;
 - zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych;
 - zwiększone stężenie bilirubiny – produktu rozpadu czerwonych krwinek, który może powodować zażółcenie skóry i oczu;
- Wysypka skórna;

- Swędzenie;
- Wypadanie włosów;
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z wymienionych objawów należy **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)

- Krwawienie:
 - w płucach lub w gardle;
 - do przestrzeni położonej w tylnej części jamy brzusznej;
 - do mięśni.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób)

- Wysypka skórna, w przebiegu której mogą tworzyć się pęcherze i która wyglądem przypomina małe tarcze strzelnicze (ciemne plamki w środku otoczone jaśniejszą obwódką, z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń), które może powodować wysypkę skórą lub wypukłe, płaskie, czerwone, okrągłe plamy pod powierzchnią skóry, lub siniaki;
- Krwawienie w nerce, niekiedy z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia czynności nerek (nefropatia związana z podaniem leków przeciwzakrzepowych).

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku przyjmowania leku Eliquis w celu leczenia lub zapobiegania ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach w kończynach dolnych i zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w płucach.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Krwawienie, w tym:
 - z nosa;
 - z dziąseł;
 - krew w moczu;
 - wylew podskórny i obrzęk;
 - w żołądku, w jelicie, z odbytnicy;
 - w jamie ustnej;
 - z pochwy;
- Niedokrwistość, która może powodować zmęczenie lub bladość;
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi (co może wpływać na krzepnięcie);
- Nudności (mdłości);
- Wysypka skórna;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Niskie ciśnienie krwi, które może prowadzić do omdlenia lub przyspieszonego bicia serca;
- Krwawienie:
 - do oczu;
 - w jamie ustnej lub odkrztuszanie krwi;
 - jasnoczerwona krew w stolcu;
 - wyniki badań świadczące o krwi w stolcu lub w moczu;
 - krwawienie występujące po operacji, w tym zasinienie i obrzęk, wyciek krwi lub płynu z rany operacyjnej/miejsca nacięcia tkanek (wydzielina z rany) lub miejsca wstrzyknięcia;
 - z żyłaków odbytu;
 - do mięśni;
- Swędzenie;
- Wypadanie włosów;

- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z wymienionych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - nieprawidłową czynność wątroby;
 - zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych;
 - zwiększone stężenie bilirubiny – produktu rozpadu czerwonych krwinek, który może powodować zażółcenie skóry i oczu.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)

- Krwawienie:
 - w mózgu lub w obrębie kręgosłupa;
 - w płucach.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Krwawienie:
 - do jamy brzusznej lub do przestrzeni położonej w tylnej części jamy brzusznej.
- Wysypka skórna, w przebiegu której mogą tworzyć się pęcherze i która wyglądem przypomina małe tarcze strzelnicze (ciemne plamki w środku otoczone jaśniejszą obwódką, z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*);
- Zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń), które może powodować wysypkę skórą lub wypukłe, płaskie, czerwone, okrągłe plamy pod powierzchnią skóry, lub siniaki;
- Krwawienie w nerce, niekiedy z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia czynności nerek (nefropatia związana z podaniem leków przeciwzakrzepowych).

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z następujących objawów należy **natychmiast powiadomić o tym lekarza**:

- Reakcje alergiczne (nadwrażliwość), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. Częstość tych działań niepożądanych określono jako „często” (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).

Na ogół działania niepożądane odnotowywane u dzieci i młodzieży lekiem Eliquis były podobne do tych obserwowanych u dorosłych i miały nasilenie głównie łagodne lub umiarkowane. Działania niepożądane stwierdzane częściej u dzieci i młodzieży to krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- Krwawienie, w tym:
 - z pochwy;
 - z nosa.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Krwawienie, w tym:
 - z dziąseł;
 - krew w moczu;
 - wylewy podskórne (siniaki) i obrzęki;

- z jelita lub odbytnicy;
- jasnoczerwona krew w stolcu;
- krwawienie po operacji, w tym wylewy podskórne (siniaki) i obrzęki, wyciek krwi (wydzielina) z rany pooperacyjnej lub miejsca wstrzyknięcia;
- Wypadanie włosów;
- Niedokrwistość, która może powodować zmęczenie lub bladość;
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (co może wpływać na krzepliwość);
- Nudności (mdłości);
- Wysypka skórna;
- Świąd;
- Obniżenie ciśnienia krwi, które może spowodować omdlenie lub przyspieszenie bicia serca;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby;
 - zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych;
 - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Krwawienie
 - do jamy brzusznej lub przestrzeni za jamą brzuszną;
 - w żołądku;
 - w oczach;
 - w jamie ustnej;
 - z żylaka odbytu;
 - w jamie ustnej lub krew w płwocinie podczas kaszlu;
 - w mózgu lub kręgosłupie;
 - w płucach;
 - w mięśniach;
- Wysypka skórna, w przebiegu której mogą tworzyć się pęcherze i która wyglądem przypomina małe tarcze strzelnicze (ciemne w środku plamki otoczone jaśniejszą obwódką, z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*);
- Zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę skórą lub wypukłe, płaskie, okrągłe, czerwone plamy pod powierzchnią skóry lub siniaki;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - zwiększoną aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT);
 - obecność krwi w kale lub moczu;
- Krwawienie w nerce, niekiedy z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia czynności nerek (nefropatia związana z podaniem leków przeciwzakrzepowych).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eliquis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek ten nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eliquis

- Substancją czynną leku jest apiksaban. Każda tabletką zawiera 2,5 mg apiksabanu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: **laktoza** [patrz punkt 2 „Lek Eliquis zawiera laktozę (będącą cukrem) oraz sól”], celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa [patrz punkt 2 „Lek Eliquis zawiera laktozę (będącą cukrem) oraz sól”], sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian (E 470b),
 - Otoczka: **laktoza jednowodna** [patrz punkt 2 „Lek Eliquis zawiera laktozę (będącą cukrem) oraz sól”], hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna, żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek Eliquis i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są żółte, okrągłe (o średnicy 6 mm) z napisem „893” po jednej stronie i „2½” po drugiej stronie.

- Umieszczone w blistrach znajdujących się w pudełkach tekturowych po 10, 20, 60, 168 i 200 tabletek powlekanych.
- Dostępne są także blistry podzielne na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 60 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych przeznaczone dla szpitali.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta: informacja dotycząca użytkowania

Wewnątrz opakowania leku Eliquis, obok ulotki dla pacjenta znajduje się Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta lub lekarz prowadzący może dać pacjentowi podobną kartę.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta zawiera informacje pomocne pacjentowi oraz ostrzegające innych lekarzy, że pacjent przyjmuje lek Eliquis. **Należy zawsze mieć tę kartę przy sobie.**

1. Należy wziąć kartę.
2. W razie konieczności należy oddzielić właściwy język (jest to ułatwione przez perforowane brzegi).
3. Należy uzupełnić poniższe punkty lub zwrócić się do lekarza z prośbą o uzupełnienie:
 - Imię i nazwisko:
 - Data urodzenia:
 - Wskazanie:
 - Dawka: mg dwa razy na dobę
 - Imię i nazwisko lekarza:
 - Numer telefonu lekarza:
4. Należy złożyć kartę i mieć ją zawsze przy sobie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Włochy

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eliquis 5 mg tabletki powlekane apiksaban

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eliquis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eliquis
3. Jak przyjmować lek Eliquis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eliquis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eliquis i w jakim celu się go stosuje

Lek Eliquis zawiera czynną substancję apiksaban i należy do grupy tzw. leków przeciwzakrzepowych. Lek ten pomaga zapobiegać powstawaniu zakrzepów krwi przez blokowanie czynnika Xa, który jest ważnym czynnikiem krzepnięcia.

Eliquis jest stosowany u dorosłych:

- w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi w sercu u pacjentów z nieregularnym rytmem serca (migotaniem przedsionków) i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Zakrzepy krwi mogą odrywać się i przemieszczać do mózgu, co prowadzi do udaru mózgu, bądź do innych narządów, utrudniając dopływ krwi do tych narządów (co określa się także jako zatorowość systemową). Udar mózgu może zagrażać życiu i wymaga natychmiastowej pomocy medycznej.
- w leczeniu zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) oraz w naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna), a także w zapobieganiu ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych i (lub) płuc.

Lek Eliquis stosuje się u dzieci w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat w leczeniu zakrzepów krwi i zapobieganiu ponownemu tworzeniu się zakrzepów krwi w żyłach lub w naczyniach krwionośnych płuc.

Informacje na temat masy ciała i zalecanej dawki znajdują się w punkcie 3.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eliquis

Kiedy nie stosować leku Eliquis

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na apiksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- **jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie**,

- jeśli pacjent ma **chorobę narządu**, która zwiększa ryzyko poważnego krwawienia (takie jak **czynny lub niedawno rozpoznany wrzód** żołądka lub jelita, **niedawno rozpoznane krwawienie do mózgu**),
- jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby**, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia (koagulopatia wątrobową),
- jeśli pacjent **przyjmuje leki zapobiegające krzepnięciu krwi** (np. warfarynę, rywaroksaban, dabigatran lub heparynę), z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy u pacjenta założono linię dostępu dożylnego lub dotętniczego i heparyna jest podawana przez tę linię w celu utrzymania jej drożności albo gdy pacjent jest poddawany ablacji cewnikowej (do jego żyły wprowadzany jest cewnik) z powodu nieregularnego bicia serca (arytmii).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeżeli u pacjenta występuje jeden z poniższych stanów:

- **zwiększone ryzyko krwawienia**, na przykład:
 - **zaburzenia przebiegające z krwawieniem**, w tym przypadki skutkujące zmniejszoną aktywnością płytek krwi,
 - **bardzo wysokie ciśnienie krwi**, niewyrównane za pomocą leków,
 - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat,
 - jeśli pacjent waży 60 kg lub mniej,
- **ciężka choroba nerek lub jeśli pacjent jest dializowany**,
- **problem z wątrobą lub przypadki problemów z wątrobą występujące w przeszłości**.
 - Ten lek należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z oznakami zmian czynności wątroby,
- jeśli pacjent ma **protezę zastawki serca**,
- jeśli lekarz określi, że ciśnienie krwi pacjenta jest niestabilne lub planowane jest inne leczenie, lub zabieg chirurgiczny w celu usunięcia zakrzepu krwi z kończyn dolnych.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Eliquis

- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie zwane zespołem antyfosfolipidowym (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko zakrzepów), pacjent powinien powiadomić o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia.

W przypadku konieczności poddania się operacji lub zabiegowi, które mogą być związane z krwawieniem, lekarz może poprosić pacjenta o tymczasowe zaprzestanie przyjmowania tego leku na krótki czas. W przypadku braku pewności, czy dany zabieg może być związany z krwawieniem, należy zapytać o to lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tego leku u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg

Lek Eliquis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektóre leki mogą nasilać działanie leku Eliquis, a niektóre mogą osłabiać jego działanie. Lekarz podejmie decyzję, czy pacjent powinien otrzymywać lek Eliquis w trakcie przyjmowania innych leków i jak skrupulatnie powinien być monitorowany.

Następujące leki mogą nasilać działanie leku Eliquis i zwiększać ryzyko niepożądanego krwawienia:

- niektóre **leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych** (np. ketokonazol i inne)
- niektóre **leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV / AIDS** (np. rytonawir)
- inne **leki stosowane w celu zmniejszenia krzepnięcia krwi** (np. enoksaparyna i inne)
- **leki przeciwzapalne lub przeciwbólowe** (np. kwas acetylosalicylowy lub naproksen), szczególnie w przypadku, kiedy pacjent ma więcej niż 75 lat i przyjmuje kwas acetylosalicylowy, może być narażony na zwiększone ryzyko niepożądanego krwawienia

- **leki stosowane w przypadku wysokiego ciśnienia krwi lub problemów z sercem** (np. diltiazem)
- **leki przeciwdepresyjne** zwane **selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny** lub **inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny**.

Następujące leki mogą zmniejszać zdolność leku Eliquis do zapobiegania tworzeniu zakrzepów:

- **leki zapobiegające padaczce lub napadom drgawkowym** (np. fenytoina i inne)
- **ziele dziurawca** (suplement ziołowy stosowany w depresji)
- **leki stosowane w leczeniu gruźlicy lub innych zakażeń** (np. ryfampicyna).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Wpływ leku Eliquis na ciążę i nienarodzone dziecko jest nieznany. Nie należy przyjmować tego leku w ciąży. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, powinna **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

Nie wiadomo, czy lek Eliquis przenika do mleka ludzkiego. Przed zastosowaniem tego leku w trakcie karmienia piersią należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Pacjentce może zostać zalecone przerwanie karmienia piersią lub przerwanie/nierozpoczynanie przyjmowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Eliquis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Lek Eliquis zawiera laktozę (będącą cukrem) oraz sól

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed przyjęciem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Eliquis

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dawka

Tabletkę należy połknąć popijając wodą. Lek Eliquis można przyjmować niezależnie od posiłków. W celu uzyskania najlepszych wyników leczenia zaleca się przyjmowanie tabletek każdego dnia o tych samych porach.

Jeśli pacjent ma problemy z połykaniem tabletek w całości, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Eliquis. Tabletkę można bezpośrednio przed zażyciem rozkruszyć i wymieszać z wodą lub 5% wodnym roztworem glukozy, sokiem lub musem jabłkowym.

Instrukcje dotyczące rozkruszania tabletek:

- Rozkruszyć tabletkę tłuczkiem w moździerzu.
- Ostrożnie przenieść proszek do odpowiedniego pojemnika, a następnie wymieszać go z niewielką ilością, np. 30 ml (2 łyżki), wody lub innego wymienionego powyżej płynu w celu sporządzenia mieszaniny.
- Połknąć mieszaninę.
- Przepłukać tłuczek i moździerz użyte do rozkruszenia tabletek oraz pojemnik niewielką ilością wody lub innym płynem (np. 30 ml) i połknąć płyn po przepłukaniu.

W razie potrzeby lekarz może podać pacjentowi rozkruszoną tabletkę leku Eliquis wymieszaną z 60 ml wody lub 5% wodnego roztworu glukozy przez rurkę nosowo-żołądkową.

Lek Eliquis należy przyjmować zgodnie z zaleceniami w następujących wskazaniach:

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi w sercu u pacjentów z nieregularnym rytmem serca (migotaniem przedsionków) i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę.

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę leku Eliquis **2,5 mg** dwa razy na dobę, jeżeli:

- u pacjenta występują **ciężkie zaburzenia czynności nerek**
- **spełnione są dwa lub więcej spośród następujących warunków:**
 - wyniki badań krwi pacjenta sugerują obniżoną czynność nerek (wartość stężenia kreatyniny w surowicy wynosi 1,5 mg/dl (133 mikromole/l) lub więcej)
 - pacjent jest w wieku 80 lat lub więcej
 - masa ciała pacjenta wynosi 60 kg lub mniej

Zalecana dawka to jedna tabletka dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletka rano i jedna wieczorem.

Lekarz decyduje, jak długo należy kontynuować leczenie.

Leczenie zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych i zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w płucach

Zalecana dawka wynosi **dwie tabletki** leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, na przykład dwie tabletki rano i dwie wieczorem.

Po 7 dniach zalecana dawka wynosi **jedną tabletkę** leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletka rano i jedna wieczorem.

Zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia

Zalecana dawka to jedna tabletka leku Eliquis **2,5 mg** dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletka rano i jedna wieczorem.

Lekarz decyduje, jak długo należy kontynuować leczenie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leczenie zakrzepów krwi i zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach lub w naczyniach krwionośnych płuc.

Ten lek należy zawsze przyjmować lub podawać zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Aby uzyskać najlepszy efekt leczenia, dawkę należy starać się przyjmować lub podawać o tej samej porze każdego dnia.

Dawka leku Eliquis jest uzależniona od masy ciała i zostanie obliczona przez lekarza.

Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży ważących co najmniej 35 kg to **dwie tabletki** leku Eliquis o mocy **5 mg**, podawane dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, na przykład dwie rano i dwie wieczorem. Po 7 dniach zalecana dawka to **jedna tabletka** leku Eliquis o mocy **5 mg**, podawana dwa razy na dobę, na przykład jedna rano i jedna wieczorem.

Dotyczy rodziców i opiekunów: należy obserwować dziecko, aby upewnić się, że przyjęta została pełna dawka.

Ważne jest, aby przestrzegać zaplanowanych wizyt u lekarza, ponieważ wraz ze zmianą masy ciała pacjenta może zaistnieć konieczność dostosowania dawki.

Lekarz może zmienić leczenie przeciwzakrzepowe w następujący sposób:

- *Zmiana z leku Eliquis na leki przeciwzakrzepowe*

Należy przerwać przyjmowanie leku Eliquis. Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi (na przykład heparyną) należy rozpocząć w chwili zaplanowanego przyjęcia następnej tabletki.

- *Zmiana z leków przeciwzakrzepowych na lek Eliquis*

Należy przerwać przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych. Leczenie lekiem Eliquis należy rozpocząć w chwili zaplanowanego przyjęcia następnej dawki leku przeciwzakrzepowego, a następnie kontynuować jego zwykłe przyjmowanie.

- *Zmiana z leczenia przeciwzakrzepowego obejmującego antagonistę witaminy K (np. warfarynę) na lek Eliquis*

Należy odstawić lek zawierający antagonistę witaminy K. Lekarz musi wykonać badania krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć przyjmowanie leku Eliquis.

- *Zmiana z leku Eliquis na leczenie przeciwzakrzepowe obejmujące antagonistę witaminy K (np. warfarynę)*

Jeśli lekarz poinformuje pacjenta, że powinien on rozpocząć przyjmowanie leku zawierającego antagonistę witaminy K, wówczas należy w dalszym ciągu stosować lek Eliquis przez co najmniej 2 dni po przyjęciu pierwszej dawki leku zawierającego antagonistę witaminy K. Lekarz musi wykonać badania krwi i poinformować pacjenta, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku Eliquis.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Pacjenci, u których w celu przywrócenia prawidłowego rytmu serca konieczne jest przeprowadzenie zabiegu kardiowersji, powinni przyjmować ten lek w godzinach określonych przez lekarza, aby zapobiec tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych mózgu oraz w innych naczyniach krwionośnych organizmu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Eliquis

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Eliquis **należy natychmiast powiadomić o tym lekarza**. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, nawet jeżeli jest puste.

Jeżeli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Eliquis, może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia. W przypadku krwawienia konieczne może być leczenie chirurgiczne, przetoczenie krwi lub inne leczenie mogące odwrócić działanie skierowane przeciw czynnikowi Xa.

Pominięcie zastosowania leku Eliquis

- W przypadku pominięcia dawki porannej należy przyjąć ją od razu jak pacjent sobie o tym przypomni i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną.
- Pomiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Nie należy przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano, zamiast tego należy kontynuować przyjmowanie leku następnego dnia zgodnie z zaleceniami, dwa razy na dobę.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku lub w przypadku pominięcia więcej niż jednej dawki należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie przyjmowania leku Eliquis

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez konsultacji z lekarzem, gdyż w przypadku przedwczesnego przerywania przyjmowania leku Eliquis ryzyko wystąpienia zakrzepu krwi może być wyższe.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Najczęstszym ogólnym działaniem niepożądanym tego leku jest krwawienie, które może potencjalnie zagrażać życiu i może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku przyjmowania leku Eliquis w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepu krwi w sercu u pacjentów z nieregularnym rytmem serca i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Krwawienie, w tym:
 - do oka;
 - do żołądka lub jelita;
 - z odbytnicy;
 - krew w moczu;
 - z nosa;
 - z dziąseł;
 - wylew podskórny i obrzęk;
- Niedokrwistość, która może powodować zmęczenie lub bladość;
- Niskie ciśnienie krwi, które może prowadzić do omdlenia lub przyspieszonego bicia serca;
- Nudności (mdłości);
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Krwawienie:
 - do mózgu lub w obrębie kręgosłupa;
 - w jamie ustnej lub krwiopłucie;
 - w jamie brzusznej lub z pochwy;
 - jasnoczerwona krew w stolcu;
 - krwawienie występujące po operacji, w tym zasinienie i obrzęk, wyciek krwi lub płynu z rany operacyjnej/miejsca nacięcia tkanek (wydzielina z rany) lub miejsca wstrzyknięcia;
 - z żyłaków odbytu;
 - obecność krwi w stolcu lub w moczu wykryta w badaniach laboratoryjnych;
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi (co może wpływać na krzepnięcie);
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - nieprawidłową czynność wątroby;
 - zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych;
 - zwiększone stężenie bilirubiny – produktu rozpadu czerwonych krwinek, który może powodować zażółcenie skóry i oczu;
- Wysypka skórna;
- Swędzenie;
- Wypadanie włosów;
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z wymienionych objawów należy **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)

- Krwawienie:
 - w płucach lub w gardle;
 - do przestrzeni położonej w tylnej części jamy brzusznej;
 - do mięśni.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób)

- Wysypka skórna, w przebiegu której mogą tworzyć się pęcherze i która wyglądem przypomina małe tarcze strzelnicze (ciemne plamki w środku otoczone jaśniejszą obwódką, z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń), które może powodować wysypkę skórą lub wypukłe, płaskie, czerwone, okrągłe plamy pod powierzchnią skóry, lub siniaki;
- Krwawienie w nerce, niekiedy z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia czynności nerek (nefropatia związana z podaniem leków przeciwzakrzepowych).

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku przyjmowania leku Eliquis w celu leczenia lub zapobiegania ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach w kończynach dolnych i zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w płucach.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Krwawienie, w tym:
 - z nosa;
 - z dziąseł;
 - krew w moczu;
 - wylew podskórny i obrzęk;
 - w żołądku, w jelicie, z odbytnicy;
 - w jamie ustnej;
 - z pochwy;
- Niedokrwistość, która może powodować zmęczenie lub bladość;
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi (co może wpływać na krzepnięcie);
- Nudności (mdłości);
- Wysypka skórna;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Niskie ciśnienie krwi, które może prowadzić do omdlenia lub przyspieszonego bicia serca;
- Krwawienie:
 - do oczu;
 - w jamie ustnej lub odkrztuszanie krwi;
 - jasnoczerwona krew w stolcu;
 - wyniki badań świadczące o krwi w stolcu lub w moczu;
 - krwawienie występujące po operacji, w tym zasinienie i obrzęk, wyciek krwi lub płynu z rany operacyjnej/miejsca nacięcia tkanek (wydzielina z rany) lub miejsca wstrzyknięcia;
 - z żyłaków odbytu;
 - do mięśni;
- Swędzenie;
- Wypadanie włosów;
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z wymienionych objawów należy **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - nieprawidłową czynność wątroby;
 - zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych;
 - zwiększone stężenie bilirubiny – produktu rozpadu czerwonych krwinek, który może powodować zażółcenie skóry i oczu.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)

- Krwawienie:

- w mózgu lub w obrębie kręgosłupa;
- w płucach.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Krwawienie:
 - do jamy brzusznej lub do przestrzeni położonej w tylnej części jamy brzusznej;
- Wysypka skórna, w przebiegu której mogą tworzyć się pęcherze i która wyglądem przypomina małe tarcze strzelnicze (ciemne plamki w środku otoczone jaśniejszą obwódką, z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*);
- Zapalenie naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń), które może powodować wysypkę skórą lub wypukłe, płaskie, czerwone, okrągłe plamy pod powierzchnią skóry, lub siniaki;
- Krwawienie w nerce, niekiedy z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia czynności nerek (nefropatia związana z podaniem leków przeciwzakrzepowych).

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z następujących objawów należy **natychmiast powiadomić o tym lekarza**:

- Reakcje alergiczne (nadwrażliwość), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. Częstość tych działań niepożądanych określono jako „często” (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).

Na ogół działania niepożądane odnotowywane u dzieci i młodzieży lekiem Eliquis były podobne do tych obserwowanych u dorosłych i miały nasilenie głównie łagodne lub umiarkowane. Działania niepożądane stwierdzane częściej u dzieci i młodzieży to krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- Krwawienie, w tym:
 - z pochwy;
 - z nosa.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Krwawienie, w tym:
 - z dziąseł;
 - krew w moczu;
 - wylewy podskórne (siniaki) i obrzęki;
 - z jelita lub odbytnicy;
 - jasnoczerwona krew w stolcu;
 - krwawienie po operacji, w tym wylewy podskórne (siniaki) i obrzęki, wyciek krwi (wydzielina) z rany pooperacyjnej lub miejsca wstrzyknięcia;
- Wypadanie włosów;
- Niedokrwistość, która może powodować zmęczenie lub błądź;
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (co może wpływać na krzepliwość);
- Nudności (mdłości);
- Wysypka skórna;
- Świąd;
- Obniżenie ciśnienia krwi, które może spowodować omdlenie lub przyspieszenie bicia serca;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby;
 - zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych;
 - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Krwawienie
 - do jamy brzusznej lub przestrzeni za jamą brzuszną;
 - w żołądku;

- w oczach;
- w jamie ustnej;
- z żylaka odbytu;
- w jamie ustnej lub krew w płwocinie podczas kaszlu;
- w mózgu lub kręgosłupie;
- w płucach;
- w mięśniach;
- Wysypka skórna, w przebiegu której mogą tworzyć się pęcherze i która wyglądem przypomina małe tarcze strzelnicze (ciemne w środku plamki otoczone jaśniejszą obwódką, z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*);
- Zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę skórą lub wypukłe, płaskie, okrągłe, czerwone plamy pod powierzchnią skóry lub siniaki;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - zwiększoną aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT);
 - obecność krwi w kale lub moczu;
- Krwawienie w nerce, niekiedy z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia czynności nerek (nefropatia związana z podaniem leków przeciwzakrzepowych).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eliquis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek ten nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eliquis

- Substancją czynną leku jest apiksaban. Każda tabletką zawiera 5 mg apiksabanu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: **laktoza** [patrz punkt 2 „Lek Eliquis zawiera laktozę (będącą cukrem) oraz sól”], celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa [patrz punkt 2 „Lek Eliquis zawiera laktozę (będącą cukrem) oraz sól”], sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian (E 470b),
 - Otoczka: **laktoza jednowodna** [patrz punkt 2 „Lek Eliquis zawiera laktozę (będącą cukrem) oraz sól”], hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Eliquis i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są różowe, owalne (10 mm x 5 mm) z napisem „894” po jednej stronie i „5” po drugiej stronie.

- Umieszczone w blistrach znajdujących się w pudełkach tekturowych po 14, 20, 28, 56, 60, 168 i 200 tabletek powlekanych.
- Dostępne są także blistry podzielne na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 100 x 1 tabletek powlekanych przeznaczone dla szpitali.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta: informacja dotycząca użytkowania

Wewnątrz opakowania leku Eliquis, obok ulotki dla pacjenta znajduje się Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta lub lekarz prowadzący może dać pacjentowi podobną kartę.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta zawiera informacje pomocne pacjentowi oraz ostrzegające innych lekarzy, że pacjent przyjmuje lek Eliquis. **Należy zawsze mieć tę kartę przy sobie.**

1. Należy wziąć kartę.
2. W razie konieczności należy oddzielić właściwy język (jest to ułatwione przez perforowane brzegi).
3. Należy uzupełnić poniższe punkty lub zwrócić się do lekarza z prośbą o uzupełnienie:
 - Imię i nazwisko:
 - Data urodzenia:
 - Wskazanie:
 - Dawka: mg dwa razy na dobę
 - Imię i nazwisko lekarza:
 - Numer telefonu lekarza:
4. Należy złożyć kartę i mieć ją zawsze przy sobie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Włochy

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eliquis 0,15 mg granulat w kapsułkach otwieranych apiksaban

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta. Niniejsza ulotka jest przeznaczona dla pacjenta oraz rodzica lub opiekuna, który będzie podawał ten lek dziecku („pacjentowi”).

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eliquis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eliquis
3. Jak podawać lek Eliquis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eliquis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eliquis i w jakim celu się go stosuje

Lek Eliquis zawiera czynną substancję apiksaban i należy do grupy tzw. leków przeciwzakrzepowych. Lek ten pomaga zapobiegać powstawaniu zakrzepów krwi przez blokowanie czynnika Xa, który jest ważnym czynnikiem krzepnięcia.

Lek Eliquis stosuje się u dzieci w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat w leczeniu zakrzepów krwi i zapobieganiu ponownemu tworzeniu się zakrzepów krwi w żyłach lub w naczyniach krwionośnych płuc.

Informacje na temat masy ciała i zalecanej dawki znajdują się w punkcie 3.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eliquis

Kiedy nie stosować leku Eliquis

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na apiksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie;**
- jeśli pacjent ma **chorobę narządu**, która zwiększa ryzyko poważnego krwawienia (na przykład **aktywny lub niedawno rozpoznany wrzód żołądka lub jelita, niedawno rozpoznane krwawienie w mózgu**);
- jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby**, prowadząca do zwiększonego ryzyka krwawienia (koagulopatia wątrobowa);
- **jeśli pacjent przyjmuje leki zapobiegające krzepnięciu krwi** (np. warfarynę, rywaroksaban, dabigatran lub heparynę), z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy u pacjenta założono linię dostępu dożylnego lub dotętniczego i heparyna jest podawana przez tę linię w celu utrzymania jej drożności albo gdy pacjent jest poddawany ablacji cewnikowej (do jego żyły wprowadzany jest cewnik) z powodu nieregularnego bicia serca (arytmii).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeżeli u pacjenta występuje jeden z poniższych stanów:

- **zwiększone ryzyko krwawienia**, na przykład:
 - **zaburzenia przebiegające z krwawieniem**, w tym przypadki skutkujące zmniejszoną aktywnością płytek krwi;
 - **bardzo wysokie ciśnienie krwi**, niekontrolowane lekami;
- **ciężka choroba nerek lub dializowanie**;
- **problem z wątrobą lub problemy z wątrobą w przeszłości**;
 - Ten lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby.
- **ururka (cewnik) lub zastrzyk do kręgosłupa** (znieczulający lub przeciwbólowy). W takim przypadku lekarz zaleci przyjęcie tego leku po co najmniej 5 godzinach od usunięcia cewnika;
- **sztuczna zastawka serca**;
- według lekarza ciśnienie krwi pacjenta jest niestabilne albo planowane jest inne leczenie lub zabieg chirurgiczny w celu usunięcia zakrzepu krwi z płuc.

Zachować szczególną ostrożność, stosując lek Eliquis

- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie o nazwie zespół antyfosfolipidowy (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko zakrzepów). Należy poinformować o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia.

Jeśli pacjent musi zostać poddany operacji lub zabiegowi mogącemu spowodować krwawienie, lekarz może poprosić o tymczasowe zaprzestanie stosowania tego leku na krótki czas. W przypadku braku pewności, czy dany zabieg może spowodować krwawienie, należy zapytać o to lekarza.

Dzieci i młodzież

Lek Eliquis granulki w kapsułce otwieranej przeznaczony jest do stosowania u dzieci o masie ciała od 4 kg do mniej niż 5 kg w leczeniu zakrzepów krwi i zapobieganiu ponownemu tworzeniu się zakrzepów krwi w żyłach. Brak wystarczających informacji na temat jego stosowania u dzieci i młodzieży w innych wskazaniach.

Lek Eliquis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które mogą mu być przepisane w przyszłości.

Niektóre leki mogą nasilać działanie leku Eliquis, a niektóre mogą osłabiać jego działanie. Lekarz podejmie decyzję, czy pacjent powinien otrzymywać lek Eliquis w trakcie stosowania tych leków i jak uważnie powinien być monitorowany.

Następujące leki mogą nasilać działanie leku Eliquis i zwiększać ryzyko niepożądanego krwawienia:

- niektóre **leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych** (np. ketokonazol i inne);
- niektóre **leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV / AIDS** (np. rytonawir);
- inne **leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi** (np. enoksaparyna);
- **leki przeciwzapalne lub przeciwbólowe** (np. kwas acetylosalicylowy lub naproksen);
- **leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub problemów z sercem** (np. diltiazem);
- **leki przeciwdepresyjne o nazwie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny**.

Następujące leki mogą zmniejszać zdolność leku Eliquis do zapobiegania tworzeniu się zakrzepów:

- **leki zapobiegające padaczce lub napadom drgawkowym** (np. fenytoina);
- **zioła dziurawca** (suplement ziołowy stosowany w leczeniu depresji);
- **leki stosowane w leczeniu gruźlicy lub innych zakażeń** (np. ryfampicyna).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli nastoletnia pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem

tego leku.

Wpływ leku Eliquis na ciążę i nienarodzone dziecko jest nieznany. Jeśli nastoletnia pacjentka jest w ciąży, nie powinna przyjmować tego leku. Jeżeli zajdzie w ciążę w trakcie stosowania tego leku, **powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.**

U nastoletnich pacjentek mających miesiączki lek Eliquis może powodować obfitsze krwawienia miesiączkowe. W razie pytań należy skontaktować się z lekarzem.

Nie wiadomo, czy lek Eliquis przenika do mleka ludzkiego. Przed podaniem tego leku nastoletniej pacjentce karmiącej piersią należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Pacjentce będzie zalecone, czy powinna zaprzestać karmienia piersią podczas stosowania leku Eliquis, czy zaprzestać stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykazano, aby lek Eliquis obniżał zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Eliquis zawiera sacharozę

Jeżeli stwierdzono u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed podaniem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak podawać lek Eliquis

Ten lek należy zawsze podawać zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dawka

Aby uzyskać najlepszy efekt leczenia, należy starać się podawać dawkę o tej samej porze dnia.

Jeśli pacjent ma trudności z połykaniem, płynną mieszaninę można podawać przez zgłębnik gastrostomijny lub nosowo-żołądkowy. Należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach podawania leku Eliquis.

Ponieważ dawka leku Eliquis zależy od masy ciała, ważne jest, aby przestrzegać zaplanowanych wizyt u lekarza, gdyż wraz ze zmianą masy ciała może zaistnieć konieczność dostosowania dawki. Zapewnia to, że pacjent otrzyma prawidłową ilość leku Eliquis. W razie potrzeby lekarz może zmodyfikować dawkę. Poniżej jest tabela, z której będzie korzystał lekarz. Nie należy samodzielnie korygować dawki.

Tabela 1: Zalecana dawka leku Eliquis u dzieci

Masa ciała (kg)	Dni 1–7		Dzień 8. i kolejne	
	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
od 4 do < 5	0,6 mg dwa razy na dobę	1,2 mg	0,3 mg dwa razy na dobę	0,6 mg
od 5 do < 6	1 mg dwa razy na dobę	2 mg	0,5 mg dwa razy na dobę	1 mg
od 6 do < 9	2 mg dwa razy na dobę	4 mg	1 mg dwa razy na dobę	2 mg
od 9 do < 12	3 mg dwa razy na dobę	6 mg	1,5 mg dwa razy na dobę	3 mg
od 12 do < 18	4 mg dwa razy na dobę	8 mg	2 mg dwa razy na dobę	4 mg
od 18 do < 25	6 mg dwa razy na dobę	12 mg	3 mg dwa razy na dobę	6 mg
od 25 do < 35	8 mg dwa razy na dobę	16 mg	4 mg dwa razy na dobę	8 mg
≥ 35	10 mg dwa razy na dobę	20 mg	5 mg dwa razy na dobę	10 mg

Należy obserwować pacjenta, aby upewnić się, że przyjęta została pełna dawka. Lekarz podejmie decyzję, jak długo trzeba kontynuować leczenie.

Jeśli pacjent wypluje lub wymiotuje dawkę:

- w ciągu 30 minut po przyjęciu dawki, jej podanie należy powtórzyć
- w okresie dłuższym niż 30 minut po przyjęciu dawki, nie podawać jej ponownie. Należy podać kolejną dawkę leku Eliquis o następnej planowej porze. Jeśli pacjent wielokrotnie wypluwa lub wymiotuje dawkę po przyjęciu leku Eliquis, skontaktować się z lekarzem.

Lekarz może zmienić leczenie przeciwzakrzepowe w następujący sposób:

- *Zmiana z leków przeciwzakrzepowych na lek Eliquis*

Zaprzestać stosowania leków przeciwzakrzepowych. Leczenie lekiem Eliquis rozpocząć w momencie, w którym pacjent otrzymałby następną dawkę leku przeciwzakrzepowego, a następnie kontynuować leczenie jak zwykle.

- *Zmiana z leczenia lekiem przeciwzakrzepowym zawierającym antagonistę witaminy K (np. warfarynę) na lek Eliquis*

Zaprzestać stosowania leku zawierającego antagonistę witaminy K. Lekarz musi zlecić wykonanie badań krwi i poinformuje, kiedy rozpocząć podawanie leku Eliquis.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Eliquis

W przypadku podania większej niż zalecana dawki tego leku **natychmiast powiadomić o tym lekarza**. Zabrać ze sobą opakowanie leku, nawet jeżeli jest puste.

Jeśli pacjent otrzymał większą niż zalecana dawkę leku Eliquis, może wzrosnąć ryzyko krwawienia. Jeśli wystąpi krwawienie, może być wymagany zabieg chirurgiczny, przetoczenie krwi lub inne leczenie, które może odwrócić działanie skierowane przeciw czynnikowi Xa.

Pominięcie podania leku Eliquis

- W przypadku pominięcia dawki porannej należy podać ją niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną.

- Pominiętą dawkę wieczorną można podać wyłącznie tego samego wieczoru. Nie należy podawać dwóch dawek następnego dnia rano, zamiast tego należy kontynuować podawanie leku następnego dnia zgodnie z zaleceniami, dwa razy na dobę.

W przypadku pominięcia podania więcej niż jednej dawki leku Eliquis należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie podawania leku Eliquis

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, gdyż po przedwczesnym przerwaniu stosowania leku Eliquis ryzyko zakrzepu krwi może być wyższe.

W razie dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z następujących objawów należy **natychmiast powiadomić o tym lekarza**:

- Reakcje alergiczne (nadwrażliwość), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. Częstość tych działań niepożądanych określono jako „często” (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Poniżej wymieniono znane działania niepożądane związane ze stosowaniem apiksabanu w leczeniu zakrzepów krwi i zapobieganiu ponownemu tworzeniu się zakrzepów krwi w żyłach lub we krwi. Na ogół działania niepożądane odnotowywane u dzieci i młodzieży lekiem Eliquis były podobne do tych obserwowanych u dorosłych i miały nasilenie głównie łagodne lub umiarkowane. Działania niepożądane stwierdzane częściej u dzieci i młodzieży to krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

Krwawienie, w tym:

- z pochwy;
- z nosa.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Krwawienie, w tym:
 - z dziąseł;
 - krew w moczu;
 - wylewy podskórne (siniaki) i obrzęki;
 - z jelita lub odbytnicy;
 - jasnoczerwona krew w stolcu;
 - krwawienie po operacji, w tym wylewy podskórne (siniaki) i obrzęki, wyciek krwi (wydzielina) z rany pooperacyjnej lub miejsca wstrzyknięcia;
- Wypadanie włosów;
- Niedokrwistość, która może powodować zmęczenie lub bladość;
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (co może wpływać na krzepliwość);
- Nudności (mdłości);
- Wysypka skórna;
- Świąd;
- Obniżenie ciśnienia krwi, które może spowodować omdlenie lub przyspieszenie bicia serca;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby;
 - zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych;
 - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Krwawienie:
 - do jamy brzusznej lub przestrzeni za jamą brzuszną;
 - w żołądku;
 - w oczach;
 - w jamie ustnej;
 - z żyłaka odbytu;
 - w jamie ustnej lub krew w płwocinie podczas kaszlu;
 - w mózgu lub kręgosłupie;
 - w płucach;
 - w mięśniu;
- Wysypka skórna, w przebiegu której mogą tworzyć się pęcherze i która wyglądem przypomina małe tarcze strzelnicze (ciemne w środku plamki otoczone jaśniejszą obwódką, z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*);
- Zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę skórą lub wypukłe, płaskie, okrągłe, czerwone plamy pod powierzchnią skóry lub siniaki;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - zwiększoną aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT);
 - obecność krwi w kale lub moczu;
- Krwawienie w nerce, niekiedy z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia czynności nerek (nefropatia związana z podaniem leków przeciwzakrzepowych).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eliquis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eliquis

- Substancją czynną leku jest apiksaban. Każda kapsułka otwierana zawiera 0,15 mg apiksabanu.
- Pozostałe składniki to:
 - Granulki: hypromeloza (E464), kuleczki cukrowe (składające się z syropu cukrowego, skrobi kukurydzianej (E1450) i sacharozy). Patrz punkt 2 „Lek Eliquis zawiera sacharozę”.
 - Otoczka kapsułki: żelatyna (E441), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Eliquis i co zawiera opakowanie

Granulki mają barwę białą lub białawą i są dostarczane w otwieranych pojemnikach (kapsułki nie należy połykać w całości).

Kapsułki mają przezroczysty korpus i żółte, nieprzezroczyste wieczko.

Lek Eliquis jest dostępny w butelkach, w tekturowym pudełku. Każda butelka zawiera 28 kapsułek otwieranych.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta: informacja dotycząca użytkowania

Wewnątrz opakowania leku Eliquis, oprócz ulotki, znajduje się „Karta ostrzeżeń dla pacjenta”. Lekarz prowadzący może dać podobną kartę.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta zawiera informacje pomocne pacjentowi oraz ostrzegające innych lekarzy, że pacjent przyjmuje lek Eliquis. **Należy zawsze mieć tę kartę przy sobie.**

1. Wziąć kartę.
2. W razie konieczności oddzielić właściwy język (jest to ułatwione przez perforowane brzegi).
3. Uzupełnić poniższe punkty lub zwrócić się do lekarza z prośbą o ich uzupełnienie:
 - Imię i nazwisko:
 - Data urodzenia:
 - Wskazanie:
 - Masa ciała:
 - Dawka: mg dwa razy na dobę:
 - Imię i nazwisko lekarza:
 - Numer telefonu lekarza:
4. Złożyć kartę i mieć ją zawsze przy sobie.

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254Blanchardstown Corporate Park 2Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Wytwórca

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External ManufacturingPlaza 254Blanchardstown Corporate Park 2Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU ELIQUIS 0,15 MG GRANULAT W KAPSUŁKACH OTWIERANYCH

Ważne informacje:

- Więcej informacji na temat leku Eliquis można znaleźć w ulotce dla pacjenta lub uzyskać je od lekarza.
- U dzieci niebędących w stanie połknąć granulek lub tabletek powlekanych można stosować sposób polegający na rozpuszczeniu granulatu leku Eliquis w kapsułkach otwieranych, a następnie jego wymieszaniu z preparatem do żywienia niemowląt lub wodą.
- W przypadku pacjentów z ograniczeniami dotyczącymi płynów objętość preparatu lub wody można ograniczyć do nie mniej niż 2,5 ml.

Przygotowanie dawki przy użyciu granulatu w kapsułkach otwieranych



PRZED PRZYGOTOWANIEM I PODANIEM DAWKI PRZECZYTAĆ PONIŻSZE INSTRUKCJE

Do podawania tego leku wymagany będzie pojemnik na lek, strzykawka doustna i łyżeczka (do mieszania). W razie potrzeby materiały te można nabyć w aptece.

Przygotowywanie dawki granulatu w kapsułkach otwieranych metodą mieszania z PŁYNEM

☐ KROK 1: Przygotować materiały • Umyć i osuszyć ręce. • Oczyszczyć i przygotować płaską powierzchnię roboczą. • Zebrać materiały: ○ kapsułka otwierana (sprawdzić na receptce, ile kapsułek otwieranych użyć na jedną dawkę). ○ strzykawka do podawania doustnego (niemowlęciu) ○ pojemnik na lek (do mieszania) ○ łyżeczka ○ płyn do mieszania (użyć preparatu do żywienia niemowląt lub wody).	Kapsułka otwierana  Łyżeczka  Pojemnik na lek  Strzykawka doustna 
---	--

Płyn do mieszania: użyć preparatu do żywienia niemowląt lub wody

❑ KROK 7: Umyć materiały

- **Wyrzucić** pustą kapsułkę otwieraną.
- Umyć strzykawkę wodą zewnątrz i wewnątrz.
- Umyć pojemnik na lek i łyżeczkę.



Lek należy podać natychmiast lub najpóźniej w ciągu 2 godzin od przygotowania.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eliquis 0,5 mg granulka powlekana w saszetce

Eliquis 1,5 mg granulki powlekane w saszetce

Eliquis 2 mg granulki powlekane w saszetce

apiksaban

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta. Niniejsza ulotka jest przeznaczona dla pacjenta oraz rodzica lub opiekuna, który będzie podawał ten lek dziecku („pacjentowi”).

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Eliquis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eliquis
3. Jak podawać lek Eliquis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eliquis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Eliquis i w jakim celu się go stosuje

Lek Eliquis zawiera czynną substancję apiksaban i należy do grupy tzw. leków przeciwzakrzepowych. Lek ten pomaga zapobiegać powstawaniu zakrzepów krwi przez blokowanie czynnika Xa, który jest ważnym czynnikiem krzepnięcia.

Lek Eliquis stosuje się u dzieci w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat w leczeniu zakrzepów krwi i zapobieganiu ponownemu tworzeniu się zakrzepów krwi w żyłach lub w naczyniach krwionośnych płuc.

Informacje na temat masy ciała i zalecanej dawki znajdują się w punkcie 3.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eliquis

Kiedy nie stosować leku Eliquis

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na apiksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta występuje nadmierne krwawienie;**
- jeśli pacjent ma **chorobę narządu**, która zwiększa ryzyko poważnego krwawienia (na przykład **aktywny lub niedawno rozpoznany wrzód żołądka** lub jelita, **niedawno rozpoznane krwawienie w mózgu**);
- jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby**, prowadząca do zwiększonego ryzyka krwawienia (koagulopatia wątrobową);
- **jeśli pacjent przyjmuje leki zapobiegające krzepnięciu krwi** (np. warfarynę, rywaroksaban, dabigatran lub heparynę), z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy u pacjenta założono linię dostępu dożylnego lub dotętniczego i heparyna jest podawana przez tę linię w celu utrzymania jej drożności albo gdy pacjent jest poddawany ablacji cewnikowej (do jego żyły wprowadzany jest cewnik) z powodu nieregularnego bicia serca (arytmii).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeżeli u pacjenta występuje jeden z poniższych stanów:

- **zwiększone ryzyko krwawienia**, na przykład:
 - **zaburzenia przebiegające z krwawieniem**, w tym przypadki skutkujące zmniejszoną aktywnością płytek krwi;
 - **bardzo wysokie ciśnienie krwi**, niekontrolowane lekami;
- **ciężka choroba nerek lub dializowanie**;
- **problem z wątrobą lub problemy z wątrobą w przeszłości**;
 - Ten lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby.
- **rurka (cewnik) lub zastrzyk do kręgosłupa** (znieczulający lub przeciwbólowy). W takim przypadku lekarz zaleci przyjęcie tego leku po co najmniej 5 godzinach od usunięcia cewnika;
- **sztuczna zastawka serca**;
- według lekarza ciśnienie krwi pacjenta jest niestabilne albo planowane jest inne leczenie lub zabieg chirurgiczny w celu usunięcia zakrzepu krwi z płuc.

Zachować szczególną ostrożność, stosując lek Eliquis

- jeśli u pacjenta występuje zaburzenie o nazwie zespół antyfosfolipidowy (zaburzenie układu odpornościowego powodujące zwiększone ryzyko zakrzepów). Należy poinformować o tym lekarza, który podejmie decyzję o ewentualnej zmianie leczenia.

Jeśli pacjent musi zostać poddany operacji lub zabiegowi mogącemu spowodować krwawienie, lekarz może poprosić o tymczasowe zaprzestanie stosowania tego leku na krótki czas. W przypadku braku pewności, czy dany zabieg może spowodować krwawienie, należy zapytać o to lekarza.

Dzieci i młodzież

Lek Eliquis w postaci granulek powlekanych w saszetkach przeznaczony jest do stosowania u dzieci o masie ciała od 5 kg do mniej niż 35 kg w leczeniu zakrzepów krwi i zapobieganiu ponownemu tworzeniu się zakrzepów krwi w żyłach. Brak wystarczających informacji na temat jego stosowania u dzieci i młodzieży w innych wskazaniach.

Lek Eliquis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które mogą mu być przepisane w przyszłości.

Niektóre leki mogą nasilać działanie leku Eliquis, a niektóre mogą osłabiać jego działanie. Lekarz podejmie decyzję, czy pacjent powinien otrzymywać lek Eliquis w trakcie stosowania tych leków i jak uważnie powinien być monitorowany.

Następujące leki mogą nasilać działanie leku Eliquis i zwiększać ryzyko niepożądanego krwawienia:

- niektóre **leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych** (np. ketokonazol i inne);
- niektóre **leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV / AIDS** (np. rytonawir);
- inne **leki stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi** (np. enoksaparyna);
- **leki przeciwzapalne lub przeciwbólowe** (np. kwas acetylosalicylowy lub naproksen);
- **leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub problemów z sercem** (np. diltiazem);
- **leki przeciwdepresyjne o nazwie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny**.

Następujące leki mogą zmniejszać zdolność leku Eliquis do zapobiegania tworzeniu się zakrzepów:

- **leki zapobiegające padaczce lub napadom drgawkowym** (np. fenytoina);
- **zioła dziurawca** (suplement ziołowy stosowany w leczeniu depresji);
- **leki stosowane w leczeniu gruźlicy lub innych zakażeń** (np. ryfampicyna).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli nastoletnia pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Wpływ leku Eliquis na ciążę i nienarodzone dziecko jest nieznany. Jeśli nastoletnia pacjentka jest w ciąży, nie powinna przyjmować tego leku. Jeżeli zajdzie w ciążę w trakcie stosowania tego leku, **powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.**

U nastoletnich pacjentek mających miesiączki lek Eliquis może powodować obfitsze krwawienia miesiączkowe. W razie pytań należy skontaktować się z lekarzem.

Nie wiadomo, czy lek Eliquis przenika do mleka ludzkiego. Przed podaniem tego leku nastoletniej pacjentce karmiącej piersią należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Pacjentce będzie zalecone, czy powinna zaprzestać karmienia piersią podczas stosowania leku Eliquis, czy zaprzestać stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykazano, aby lek Eliquis obniżał zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Eliquis zawiera laktozę (rodzaj cukru) i sól

Jeżeli stwierdzono u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed podaniem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na granulkę powlekaną, to znaczy jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak podawać lek Eliquis

Ten lek należy zawsze podawać zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dawka

Aby uzyskać najlepszy efekt leczenia, należy starać się podawać dawkę o tej samej porze dnia.

Jeśli pacjent ma trudności z połykaniem, płynną mieszaninę można podawać przez zgłębnik gastrostomijny lub nosowo-żołądkowy. Należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach podawania leku Eliquis.

Ponieważ dawka leku Eliquis zależy od masy ciała, ważne jest, aby przestrzegać zaplanowanych wizyt u lekarza, gdyż wraz ze zmianą masy ciała może zaistnieć konieczność dostosowania dawki. Zapewnia to, że pacjent otrzyma prawidłową ilość leku Eliquis. W razie potrzeby lekarz może zmodyfikować dawkę. Poniżej jest tabela, z której będzie korzystać lekarz. Nie należy samodzielnie korygować dawki.

Tabela 1. Zalecana dawka leku Eliquis u dzieci

Masa ciała (kg)	Dni 1–7		Dzień 8. i kolejne	
	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
od 4 do < 5	0,6 mg dwa razy na dobę	1,2 mg	0,3 mg dwa razy na dobę	0,6 mg
od 5 do < 6	1 mg dwa razy na dobę	2 mg	0,5 mg dwa razy na dobę	1 mg
od 6 do < 9	2 mg dwa razy na dobę	4 mg	1 mg dwa razy na dobę	2 mg
od 9 do < 12	3 mg dwa razy na dobę	6 mg	1,5 mg dwa razy na dobę	3 mg
od 12 do < 18	4 mg dwa razy na dobę	8 mg	2 mg dwa razy na dobę	4 mg
od 18 do < 25	6 mg dwa razy na dobę	12 mg	3 mg dwa razy na dobę	6 mg
od 25 do < 35	8 mg dwa razy na dobę	16 mg	4 mg dwa razy na dobę	8 mg
≥ 35	10 mg dwa razy na dobę	20 mg	5 mg dwa razy na dobę	10 mg

Należy obserwować pacjenta, aby upewnić się, że przyjęta została pełna dawka. Lekarz podejmie decyzję, jak długo musi być kontynuowane leczenie.

Jeśli pacjent wypłuje lub z wymiotuje dawkę:

- w ciągu 30 minut po przyjęciu dawki, jej podanie należy powtórzyć.
- w okresie dłuższym niż 30 minut po przyjęciu dawki, nie podawać jej ponownie. Należy podać kolejną dawkę leku Eliquis o następnej planowej porze. Jeśli pacjent wielokrotnie wypłuje lub wymiotuje dawkę po przyjęciu leku Eliquis, skontaktować się z lekarzem.

Lekarz może zmienić leczenie przeciwzakrzepowe w następujący sposób:

- *Zmiana z leków przeciwzakrzepowych na lek Eliquis*

Zaprzestać stosowania leków przeciwzakrzepowych. Leczenie lekiem Eliquis rozpocząć w momencie, w którym pacjent otrzymałby następną dawkę leku przeciwzakrzepowego, a następnie kontynuować leczenie jak zwykle.

- *Zmiana z leczenia lekiem przeciwzakrzepowym zawierającym antagonistę witaminy K (np. warfarynę) na lek Eliquis*

Zaprzestać stosowania leku zawierającego antagonistę witaminy K. Lekarz musi zlecić wykonanie badań krwi i poinformuje, kiedy rozpocząć podawanie leku Eliquis.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Eliquis

W przypadku podania większej niż zalecana dawki tego leku **natychmiast powiadomić o tym lekarza**. Zabrać z sobą opakowanie leku, nawet jeżeli jest puste.

Jeśli pacjent otrzymał większą niż zalecana dawkę leku Eliquis, może wzrosnąć ryzyko krwawienia. Jeśli wystąpi krwawienie, może być wymagany zabieg chirurgiczny, przetoczenie krwi lub inne leczenie, które może odwrócić działanie skierowane przeciw czynnikowi Xa.

Pominięcie podania leku Eliquis

- W przypadku pominięcia dawki porannej należy podać ją niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną.

- Pominiętą dawkę wieczorną można podać wyłącznie tego samego wieczoru. Nie należy podawać dwóch dawek następnego dnia rano, zamiast tego należy kontynuować podawanie leku następnego dnia zgodnie z zaleceniami, dwa razy na dobę.

W przypadku pominięcia podania więcej niż jednej dawki leku Eliquis zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie podawania leku Eliquis

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, gdyż po przedwczesnym przerwaniu stosowania leku Eliquis ryzyko zakrzepu krwi może być wyższe.

W razie dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z następujących objawów należy **natychmiast powiadomić o tym lekarza**:

- Reakcje alergiczne (nadwrażliwość), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. Częstość tych działań niepożądanych określono jako „często” (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Poniżej wymieniono znane działania niepożądane związane ze stosowaniem apiksabanu w leczeniu zakrzepów krwi i zapobieganiu ponownemu tworzeniu się zakrzepów krwi w żyłach lub we krwi. Na ogół działania niepożądane odnotowywane u dzieci i młodzieży leczonych produktem Eliquis były podobne do tych obserwowanych u dorosłych i miały nasilenie głównie łagodne lub umiarkowane. Działania niepożądane stwierdzane częściej u dzieci i młodzieży to krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

Krwawienie, w tym:

- z pochwy;
- z nosa.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Krwawienie, w tym:
 - z dziąseł;
 - krew w moczu;
 - wylewy podskórne (siniaki) i obrzęki;
 - z jelita lub odbytnicy;
 - jasnoczerwona krew w stolcu;
 - krwawienie po operacji, w tym wylewy podskórne (siniaki) i obrzęki, wyciek krwi (wydzielina) z rany pooperacyjnej lub miejsca wstrzyknięcia;
- Wypadanie włosów;
- Niedokrwistość, która może powodować zmęczenie lub bladość;
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (co może wpływać na krzepliwość);
- Nudności (mdłości);
- Wysypka skórna;
- Świąd;
- Obniżenie ciśnienia krwi, które może spowodować omdlenie lub przyspieszenie bicia serca;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby;
 - zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych;
 - zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Krwawienie:
 - do jamy brzusznej lub przestrzeni za jamą brzuszną;
 - w żołądku;
 - w oczach;
 - w jamie ustnej;
 - z żylaka odbytu;
 - w jamie ustnej lub krew w płwocinie podczas kaszlu;
 - w mózgu lub kręgosłupie;
 - w płucach;
 - w mięśniu;
- Wysypka skórna, w przebiegu której mogą tworzyć się pęcherze i która wyglądem przypomina małe tarcze strzelnicze (ciemne w środku plamki otoczone jaśniejszą obwódką, z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*);
- Zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę skórą lub wypukłe, płaskie, okrągłe, czerwone plamy pod powierzchnią skóry lub siniaki;
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - zwiększoną aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT);
 - obecność krwi w kale lub moczu;
- Krwawienie w nerce, niekiedy z obecnością krwi w moczu, prowadzące do zaburzenia czynności nerek (nefropatia związana z podaniem leków przeciwzakrzepowych).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eliquis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eliquis

- Substancją czynną leku jest apiksaban. Każda saszetka zawiera 0,5 mg, 1,5 mg lub 2 mg apiksabanu.
- Pozostałe składniki to:
 - rdzeń tabletki: **laktoza** [patrz punkt 2 „Lek Eliquis zawiera laktozę (rodzaj cukru) i sól”), celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Lek Eliquis zawiera laktozę (rodzaj cukru) i sól”), sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian (E470b)
 - otoczka: laktoza jednowodna [patrz punkt 2 „Lek Eliquis zawiera laktozę (rodzaj cukru) i sól”), hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Eliquis i co zawiera opakowanie

Różowe, okrągłe granulki powlekane 0,5 mg w saszetkach po 0,5 mg, 1,5 mg i 2 mg

- Saszetka z folii aluminiowej zawierająca jedną granulkę powlekaną 0,5 mg
- Saszetka z folii aluminiowej zawierająca trzy granulki powlekane 0,5 mg
- Saszetka z folii aluminiowej zawierająca cztery granulki powlekane 0,5 mg

Każde pudełko tekturowe zawiera 28 saszetek.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta: informacja dotycząca użytkowania

Wewnątrz opakowania leku Eliquis, oprócz ulotki znajduje się „Karta ostrzeżeń dla pacjenta”. Lekarz prowadzący może dać podobną kartę.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta zawiera informacje pomocne pacjentowi oraz ostrzegające innych lekarzy, że pacjent przyjmuje lek Eliquis. **Należy zawsze mieć tę kartę przy sobie.**

1. Wziąć kartę.
2. W razie konieczności oddzielić właściwy język (jest to ułatwione przez perforowane brzegi).
3. Uzupełnić poniższe punkty lub zwrócić się do lekarza z prośbą o ich uzupełnienie:
 - Imię i nazwisko:
 - Data urodzenia:
 - Wskazanie:
 - Masa ciała:
 - Dawka: mg dwa razy na dobę
 - Imię i nazwisko lekarza:
 - Numer telefonu lekarza:
4. Złożyć kartę i mieć ją zawsze przy sobie.

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254Blanchardstown Corporate Park 2Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Wytwórca

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,

External ManufacturingPlaza 254Blanchardstown Corporate Park 2Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<https://www.ema.europa.eu/>

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU ELIQUIS W POSTACI GRANULEK POWLEKANYCH W SASZETCE

Ważne informacje:

- Więcej informacji na temat leku Eliquis można znaleźć w ulotce dla pacjenta lub uzyskać je od lekarza.
- W przypadku pacjentów z ograniczeniami dotyczącymi płynów objętość preparatu do żywienia niemowląt lub wody można ograniczyć do nie mniej niż 2,5 ml.

Przygotowanie dawki przy użyciu saszetek



PRZED PRZYGOTOWANIEM I PODANIEM DAWKI **PRZECZYTAĆ PONIŻSZE INSTRUKCJE**

Istnieją 2 sposoby mieszania i podawania tego leku:

- metoda z zastosowaniem **PŁYNU** — podawanie strzykawką doustną **lub**
- metoda z zastosowaniem **POKARMU** — podawanie przy użyciu miseczki i łyżeczki.

Do podawania tego leku wymagany będzie pojemnik na lek, strzykawka doustna (metoda z zastosowaniem PŁYNU) **lub** miseczka i łyżeczka (metoda z zastosowaniem POKARMU). W razie potrzeby materiały te można nabyć w aptece.

Metoda mieszania z PŁYNEM z zastosowaniem saszetek

☐ KROK 1: Przygotować materiały

- Umyć i osuszyć ręce.
- Oczyszczyć i przygotować płaską powierzchnię roboczą.
- Zebrać materiały:
 - saszetki (sprawdzić na receptce liczbę saszetek przepisanych na dawkę)
 - strzykawka do podawania doustnego
 - pojemnik na lek (do mieszania)
 - łyżeczka (do mieszania)
 - nożyczki (do otwarcia saszetki)
 - **płyn do mieszania (użyć preparatu do żywienia niemowląt, wody lub soku jabłkowego).**

Saszetka



Łyżeczka



Pojemnik na lek



Strzykawka doustna

Nożyczki



☐ KROK 2: Do pojemnika na lek wlać płyn

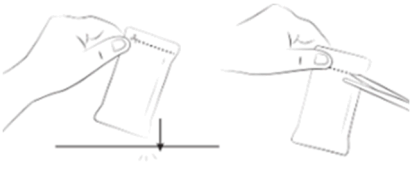
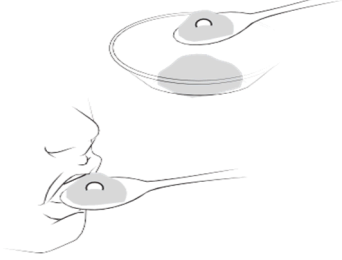
- Do pojemnika wlać około 10 ml (2 łyżeczki) płynu.

Ostrzeżenie: w celu zapewnienia pełnej dawki **NIE** umieszczać leku w butelce dla niemowląt



</

Metoda mieszania z POKARMEM z zastosowaniem saszetek

❑ KROK 1: Przygotować materiały • Umyć i osuszyć ręce. • Oczyścić i przygotować płaską powierzchnię roboczą. • Zebrać materiały: ○ saszetki (sprawdzić na receptcie liczbę saszetek przepisanych na dawkę) ○ miseczka (do wymieszania leku) ○ łyżeczka (do wymieszania leku) ○ nożyczki (do otwarcia saszetki) ○ przecier jabłkowy.	 Saszetka Łyżeczka Nożyczki Przecier jabłkowy Miseczka
❑ KROK 2: Przygotować do wymieszania • Dodać około 1 łyżki stołowej (15 ml) pokarmu do miseczki.	
❑ KROK 3: Ostukać i otworzyć saszetkę. • Ostukać saszetkę, aby przesunąć na dół granulki powlekane wewnątrz saszetki. • Przeciąć przerywaną linię na saszetce, aby ją otworzyć.	
❑ KROK 4: Opróżnić saszetkę. • Wysypać granulki powlekane znajdujące się w saszetce do miseczki. • Przesunąć palcem po saszetce, aby wysypać wszystkie granulki.	
❑ KROK 5: Wymieszać • Przytrzymać jedną ręką miseczkę i łyżeczką wymieszać granulki z przecierem jabłkowym. Granulki nie muszą rozpuścić się w pokarmie.	
❑ KROK 6: Podać lek • Podawać mieszaninę pokarmu i leku łyżeczką. • Dopilnować, aby CAŁY pokarm został spożyty i w miseczce nie pozostał lek.	
❑ KROK 7: Umyć materiały • Wyrzucić pustą saszetkę. • Umyć miseczkę i łyżeczkę.	
Lek musi zostać podany niezwłocznie.	

Aneks IV

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu>

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji apiksaban, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

Nefropatia związana z podaniem leków przeciwzakrzepowych (ARN): W świetle dostępnych danych obejmujących 6 istotnych, potwierdzonych biopsją przypadków ARN wskazujących na możliwy związek z apiksabanem, działanie klasy farmakologicznej (ARN już wymieniono w przypadku innych doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim: rywaroksybanu i edoksabanu), prawdopodobieństwo patofizjologiczne, komitet PRAC rozważa związek przyczynowy między apiksabanem i ARN za co najmniej uzasadnioną możliwość. Komitet PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić informacje o produkcie w przypadku produktów zawierających apiksaban.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zalecenia zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących apiksabanu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną apiksaban pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian w drukach informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.