

Edukační materiál

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. To umožní nepřetržité sledování poměru bezpečnosti/rizika léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

ELIQUIS (apixaban) Pokyny k preskripci

Pokyny k preskripci neslouží jako náhrada pro Souhrn údajů o přípravku ELIQUIS.
Prosím prostudujte rovněž Souhrn údajů o přípravku ELIQUIS k získání kompletních informací o preskripci.

Verze: 5, schváleno SÚKL 24.10.2024

Tento edukační materiál má za cíl dále přispět k minimalizaci rizika krvácení a poskytnout zdravotnickým pracovníkům informace, jak toto riziko zvládnout. Prosím prostudujte rovněž Souhrn údajů o přípravku ELIQUIS k získání kompletních informací o jeho bezpečném užívání.

Obsah

Informační karta pro pacienta 4

Terapeutická indikace u dospělých: Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory^{1,2}

Doporučení pro dávkování u dospělých 5

Snížení dávky u dospělých 5

Vynechaná dávka u dospělých 6

Dospělí pacienti s poruchou funkce ledvin 6

Dospělí pacienti s poruchou funkce jater 6

Dospělí pacienti podstupující katetrizační ablaci 7

Dospělí pacienti podstupující kardioverzi 7

Terapeutická indikace u dospělých: Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých^{1,2}

Doporučení pro dávkování u dospělých 8

Vynechaná dávka u dospělých 9

Dospělí pacienti s poruchou funkce ledvin 9

Dospělí pacienti s poruchou funkce jater 9

Hemodynamicky nestabilní dospělí pacienti s PE nebo dospělí pacienti, kteří potřebují trombolýzu nebo plicní embolektomii 9

Dospělí pacienti s nádorovým onemocněním 9

Terapeutická indikace u dospělých: Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu¹

Doporučení pro dávkování u dospělých 10

Vynechaná dávka u dospělých 10

Dospělí pacienti s poruchou funkce ledvin 10

Dospělí pacienti s poruchou funkce jater 10

Terapeutická indikace u pediatrických pacientů: Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentní DVT a PE u pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let¹⁻⁶

Doporučení pro dávkování u pediatrických pacientů 11

Vynechaná dávka u pediatrických pacientů 12

Pediatrickí pacienti s poruchou funkce ledvin 12

Pediatrickí pacienti s poruchou funkce jater 12

Převedení pacienta na přípravek ELIQUIS nebo z tohoto přípravku na jinou léčbu¹⁻⁶ 13

Populace s potenciálně vyšším rizikem krvácení¹⁻⁶ 14

Operace a invazivní výkony^{1,2,7} 16

Dočasné přerušení léčby¹⁻⁶ 16

Spinální/epidurální anestézie nebo punkce¹ 17

Zvládnutí předávkování a krvácení¹⁻⁶ 18

Použití koagulačních testů¹⁻⁶ 19

Hlášení nežádoucích účinků 21

Reference 21

Informační karta pro pacienta

Každý pacient, kterému je předepsán přípravek ELIQUIS, musí obdržet informační kartu pro pacienta a má mu být vysvětlena důležitost a možné dopady antikoagulační léčby. Informační karta pro pacienta je součástí balení přípravku ELIQUIS 0,5 mg; 1,5 mg; 2 mg obalené granule v sáčku, ELIQUIS 0,15 mg granule v tobolce k otevření, ELIQUIS 2,5 mg a 5 mg spolu s Příbalovou informací.

Zejména je nutné zdůraznit pacientovi nebo pečovateli nezbytnost dodržování léčebného režimu, popsat příznaky krvácení a upozornit na to, kdy je třeba vyhledat lékařskou pomoc.

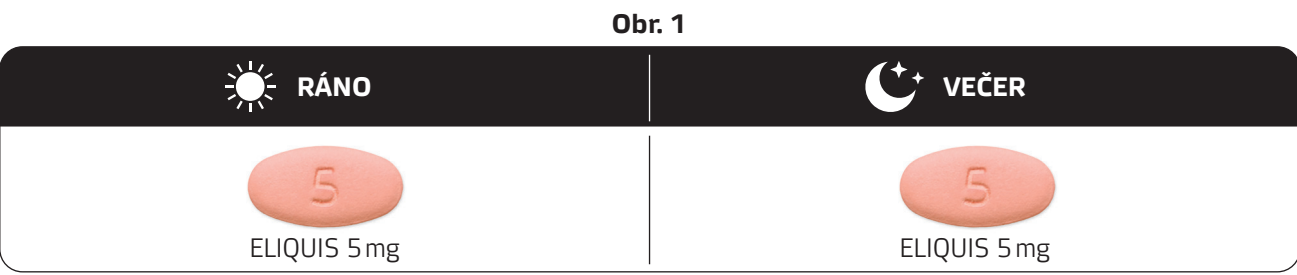
Informační karta pro pacienta slouží mimo jiné k informování zdravotnických pracovníků o jeho antikoagulační léčbě a obsahuje kontaktní údaje pro nouzové případy.

Pacient nebo pečovatel má být instruován, aby kartu nosil stále u sebe a předložil ji při každém kontaktu se zdravotnickým pracovníkem, který jej má v péči. Pacientovi/pečovateli je rovněž třeba připomenout nutnost informování dalších zdravotnických pracovníků, že užívá přípravek ELIQUIS, jestliže je u něj zvažována operace nebo invazivní zákrok.

Terapeutická indikace u dospělých:
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk ≥ 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA ≥ II)^{1,2}

Doporučení pro dávkování u dospělých

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS je 5 mg užívaných perorálně dvakrát denně. Přípravek by se měl zapíjet vodou; lze jej užívat s jídlem nebo bez jídla. Léčba by měla být dlouhodobá (Obrázek 1).

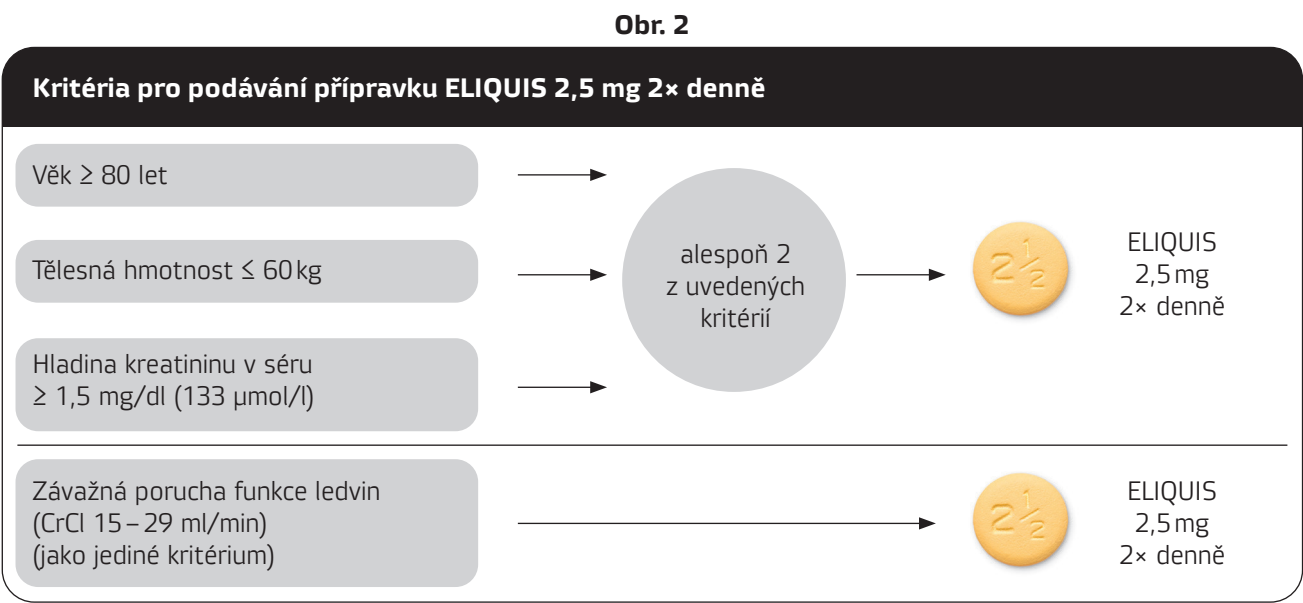


Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku ELIQUIS rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5% roztoku glukózy ve vodě (G5W) či v jablečném džusu nebo je lze smíchat s jablečným protlakem a ihned podat perorálně. Případně lze tablety přípravku ELIQUIS rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo G5W a ihned podat nazogastrickou sondou. Rozdrcené tablety přípravku ELIQUIS jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečném džusu a jablečném protlaku po dobu až 4 hodin.

Snížení dávky u dospělých

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS je 2,5 mg perorálně dvakrát denně u pacientů s NVAF se současným výskytem nejméně dvou z následujících kritérií: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo hladina kreatininu v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l) (Obrázek 2).

Dospělí pacienti s NVAF se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] 15–29 ml/min) by k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie měli užívat přípravek ELIQUIS v nižší dávce 2,5 mg 2× denně.



Vynechaná dávka u dospělých

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

Dospělí pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin	
Dialýza	Podávání přípravku ELIQUIS není doporučeno
Selhání ledvin (CrCl <15 ml/min)	Podávání přípravku ELIQUIS není doporučeno
Závažná porucha funkce ledvin (CrCl 15 – 29 ml/min)	Dávka přípravku ELIQUIS snížena na 2,5 mg 2× denně
Mírná (CrCl 51 – 80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30 – 50 ml/min) porucha funkce ledvin	Dávka 5 mg 2× denně. Není nutná žádná úprava dávky, pokud nejsou splněna kritéria pro snížené dávkování na 2,5 mg 2× denně (věk, tělesná hmotnost a/nebo hladina kreatininu v séru; viz Sekce snížení dávky u dospělých)

Dospělí pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	
Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení	Přípravek ELIQUIS je kontraindikován
Závažná porucha funkce jater	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Mírná nebo středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh A nebo B)	Přípravek ELIQUIS je třeba používat s opatrností Není nutná úprava dávky přípravku ELIQUIS

Před nasazením přípravku ELIQUIS mají být provedeny laboratorní testy jaterních funkcí. Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů alaninaminotrasferázy (ALT) a aspartátaminotrasferázy (AST) $> 2\times$ ULN (horní hranice normy) nebo hladinou celkového bilirubinu v séru $\geq 1,5\times$ ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek ELIQUIS užívat s opatrností.

Dospělí pacienti podstupující katetrizační ablaci

Pacienti podstupující katetrizační ablaci kvůli fibrilaci síní mohou pokračovat v užívání přípravku ELIQUIS.

Dospělí pacienti podstupující kardioverzi

U dospělých pacientů s NVAF podstupujících kardioverzi je možné zahájit léčbu přípravkem ELIQUIS nebo v ní pokračovat. U pacientů dříve neléčených antikoagulancii je nutné před kardioverzí zvážit použití zobrazovací metody (např. transezofageální echokardiografie (TEE) nebo počítačové tomografie (CT)) v souladu se zavedenými lékařskými postupy za účelem vyloučení trombu v levé síni. U pacientů s detekovaným intrakardiálním trombem je nutné před kardioverzí následovat zavedená lékařská doporučení.

Stav pacienta	Vyžaduje pacient snížení dávky?	Dávkovací schéma
Zahájení léčby přípravkem ELIQUIS	Ne	5 mg 2× denně po dobu alespoň 2,5 dne (5 dávek) před kardioverzí
	Ano	2,5 mg 2× denně po dobu alespoň 2,5 dne (5 dávek) před kardioverzí
Před kardioverzí* není dostatek času podat obvyklý cyklus 5 jednotlivých dávek přípravku ELIQUIS 2× denně po dobu 2,5 dne	Ne	Nasycovací dávka 10 mg nejméně 2 hodiny před kardioverzí následována 5 mg 2× denně
	Ano	Nasycovací dávka 5 mg nejméně 2 hodiny před kardioverzí následována 2,5 mg 2× denně

*lékař má před kardioverzí zhodnotit potřebu kontroly ventrikulárních trombů

U všech pacientů podstupujících kardioverzi je před kardioverzí nutné potvrzení, že pacient užíval přípravek ELIQUIS dle doporučeného dávkování. Při rozhodování o zahájení a délce léčby je nutné vzít v potaz zavedené doporučené postupy pro antikoagulační léčbu u pacientů podstupujících kardioverzi.

Terapeutická indikace u dospělých:
Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE)
a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých^{1,2}

Doporučení pro dávkování u dospělých

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS pro **léčbu akutní DVT a léčbu PE** je 10 mg užívaných perorálně dvakrát denně po dobu prvních 7 dní následováno dávkou 5 mg perorálně dvakrát denně. Přípravek by se měl zapíjet vodou, lze jej užívat s jídlem nebo bez jídla.

Kratší trvání léčby (nejméně 3 měsíce) by mělo být dle dostupných lékařských doporučení spojeno s přechodnými rizikovými faktory (např. nedávná operace, úraz, znehybnění).

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS pro **prevenci rekurentní DVT a PE** je 2,5 mg užívaných perorálně dvakrát denně. Přípravek by se měl zapíjet vodou, lze jej užívat s jídlem nebo bez jídla.

Je-li indikována prevence rekurentní DVT a PE, má se dávka 2,5 mg dvakrát denně nasadit po dokončení šestiměsíční léčby přípravkem ELIQUIS 5 mg dvakrát denně nebo jiným antikoagulanciem, jak ukazuje Obrázek 3.

Obr. 3

Dávkovací schéma	 Ráno	 Večer	Denní dávka
Léčba akutní DVT nebo PE (po dobu nejméně 3 měsíců)			
1. – 7. den: → 10 mg 2× denně	 ELIQUIS 5 mg  ELIQUIS 5 mg	 ELIQUIS 5 mg  ELIQUIS 5 mg	20 mg
od 8. dne: → 5 mg 2× denně	 ELIQUIS 5 mg	 ELIQUIS 5 mg	10 mg
Prevence rekurentní DVT a/nebo PE po dokončení šestiměsíční antikoagulační léčby			
2,5 mg 2× denně →	 ELIQUIS 2,5 mg	 ELIQUIS 2,5 mg	5 mg

Celkové trvání léčby musí být upraveno individuálně po pečlivém posouzení přínosu léčby a rizika krvácení.

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku ELIQUIS rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5% roztoku glukózy ve vodě (G5W) či v jablečném džusu nebo je lze smíchat s jablečným protlakem a ihned podat perorálně. Případně lze tablety přípravku ELIQUIS rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo G5W a ihned podat nazogastrickou sondou. Rozdrcené tablety přípravku ELIQUIS jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečném džusu a jablečném protlaku po dobu až 4 hodin.

Vynechaná dávka u dospělých

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

Dospělí pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin	
Dialýza	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Selhání ledvin (CrCl < 15 ml/min)	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Závažná porucha funkce ledvin (CrCl 15–29 ml/min)	Přípravek ELIQUIS je třeba používat s opatrností
Mírná (CrCl 51–80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30–50 ml/min) porucha funkce ledvin	Není nutná úprava dávky přípravku ELIQUIS

Dospělí pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	
Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení	Přípravek ELIQUIS je kontraindikován
Závažná porucha funkce jater	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Mírná nebo středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh A nebo B)	Přípravek ELIQUIS je třeba používat s opatrností Není nutná úprava dávky přípravku ELIQUIS

Před nasazením přípravku ELIQUIS mají být provedeny laboratorní testy jaterních funkcí. Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST > 2× ULN) nebo hladinou celkového bilirubinu ≥ 1,5× ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek ELIQUIS užívat s opatrností.

Hemodynamicky nestabilní dospělí pacienti s PE nebo dospělí pacienti, kteří potřebují trombolýzu nebo plicní embolektomii

Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje jako alternativa k nefrakcionovanému heparinu u pacientů s plicní embolií, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo se u nich uvažuje o trombolýze nebo plicní embolektomii, protože v těchto situacích bezpečnost a účinnost přípravku ELIQUIS nebyly stanoveny.

Dospělí pacienti s nádorovým onemocněním

Pacienti s aktivním nádorovým onemocněním mohou být vystaveni vysokému riziku venózní tromboembolie a krvácivých příhod. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován přípravek ELIQUIS k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům.

Terapeutická indikace u dospělých:
Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE)
u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu
kyčelního nebo kolenního kloubu¹

Doporučení pro dávkování u dospělých

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS je 2,5 mg perorálně dvakrát denně, zapíjená vodou. Lze ji užívat s jídlem nebo bez jídla. Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hodin po operaci.

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

U pacientů podstupujících **náhradu kyčelního kloubu** je doporučená délka léčby **32 až 38 dní**.

U pacientů podstupujících **náhradu kolenního kloubu** je doporučená délka léčby **10 až 14 dní**.

Pacientům, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, lze tablety přípravku ELIQUIS rozdrtit a rozmíchat ve vodě nebo v 5% roztoku glukózy ve vodě (G5W) či v jablečném džusu nebo je lze smíchat s jablečným protlakem a ihned podat perorálně. Případně lze tablety přípravku ELIQUIS rozdrtit a rozmíchat v 60 ml vody nebo G5W a ihned podat nazogastrickou sondou. Rozdrcené tablety přípravku ELIQUIS jsou stabilní ve vodě, G5W, jablečném džusu a jablečném protlaku po dobu až 4 hodin.

Vynechaná dávka u dospělých

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

Dospělí pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin	
Dialýza	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Selhání ledvin (CrCl < 15 ml/min)	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Závažná porucha funkce ledvin (CrCl 15–29 ml/min)	Přípravek ELIQUIS je třeba používat s opatrností
Mírná (CrCl 51–80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30–50 ml/min) porucha funkce ledvin	Není nutná úprava dávky přípravku ELIQUIS

Dospělí pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	
Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení	Přípravek ELIQUIS je kontraindikován
Závažná porucha funkce jater	Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje
Mírná nebo středně těžká porucha funkce jater (Child Pugh A nebo B)	Přípravek ELIQUIS je třeba používat s opatrností Není nutná úprava dávky přípravku ELIQUIS

Před nasazením přípravku ELIQUIS mají být provedeny laboratorní testy jaterních funkcí. Pacienti se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů (ALT/AST > 2× ULN) nebo hladinou celkového bilirubinu ≥ 1,5× ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek ELIQUIS užívat s opatrností.

Terapeutická indikace u pediatrických pacientů:
Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE)
a prevence rekurentní DVT a PE u pediatrických pacientů
ve věku od 28 dnů do méně než 18 let^{1–6}

Použití přípravku ELIQUIS u novorozenců a pediatrických pacientů ve věku od 28 dnů do méně než 18 let v jiných indikacích než léčba žilního tromboembolismu (VTE) a prevence rekurence VTE není indikováno.

Doporučení pro dávkování u pediatrických pacientů

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

Doporučená dávka přípravku ELIQUIS závisí na tělesné hmotnosti pacienta (Tabulka 1). Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle úrovně tělesné hmotnosti.

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

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

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

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

Vynechaná dávka u pediatrických pacientů

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

Pediatřiští pacienti s poruchou funkce ledvin

Na základě údajů u dospělých a omezených údajů u pediatrických pacientů není nutná žádná úprava dávkování u pediatrických pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Přípravek ELIQUIS se nedoporučuje u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Přípravek ELIQUIS nebyl u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin hodnocen a nesmí jim proto být podán. U pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 let je těžká porucha funkce ledvin definována jako odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) menší než 30 ml/min/1,73 m² plochy povrchu těla (BSA). Ve studii CV185325 u pacientů ve věku ≤ 2 let jsou prahové hodnoty způsobilosti definující těžkou poruchu funkce ledvin dle pohlaví a postnatálního věku uvedeny v tabulce 2 níže; každá odpovídá eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA u pacientů ve věku ≥ 2 let.

Tabulka 2: Prahové hodnoty způsobilosti eGFR pro studii CV185325

Postnatální věk (pohlaví)	Referenční rozsah GFR (ml/min/1,73 m²)	Prahová hodnota způsobilosti pro eGFR*
1 týden (chlapci a dívky)	41 ± 15	≥ 8
2–8 týdnů (chlapci a dívky)	66 ± 25	≥ 12
> 8 týdnů až < 2 roky (chlapci a dívky)	96 ± 22	≥ 22
2–12 let (chlapci a dívky)	133 ± 27	≥ 30
13–17 let (chlapci)	140 ± 30	≥ 30
13–17 let (dívky)	126 ± 22	≥ 30

*Práh způsobilosti pro účast ve studii CV185325, kde byla odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) vypočtena podle aktualizované Schwartzovy rovnice u lůžka (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Tato prahová hodnota dle protokolu odpovídala eGFR, pod kterou se u potenciálního pacienta mělo za to, že má „nedostatečnou funkci ledvin“, která znemožňovala účast ve studii CV185325. Každá prahová hodnota byla definována jako eGFR < 30 % z 1 směrodatné odchylky (SD) pod referenčním rozsahem GFR pro daný věk a pohlaví. Prahové hodnoty pro pacienty ve věku < 2 roky odpovídají eGFR < 30 ml/min/1,73 m², konvenční definici těžkého selhání ledvin u pacientů ve věku > 2 let.

Pediatřiští pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek ELIQUIS nebyl hodnocen u pediatrických pacientů s poruchou funkce jater. Před nasazením přípravku ELIQUIS mají být provedeny testy jaterních funkcí.

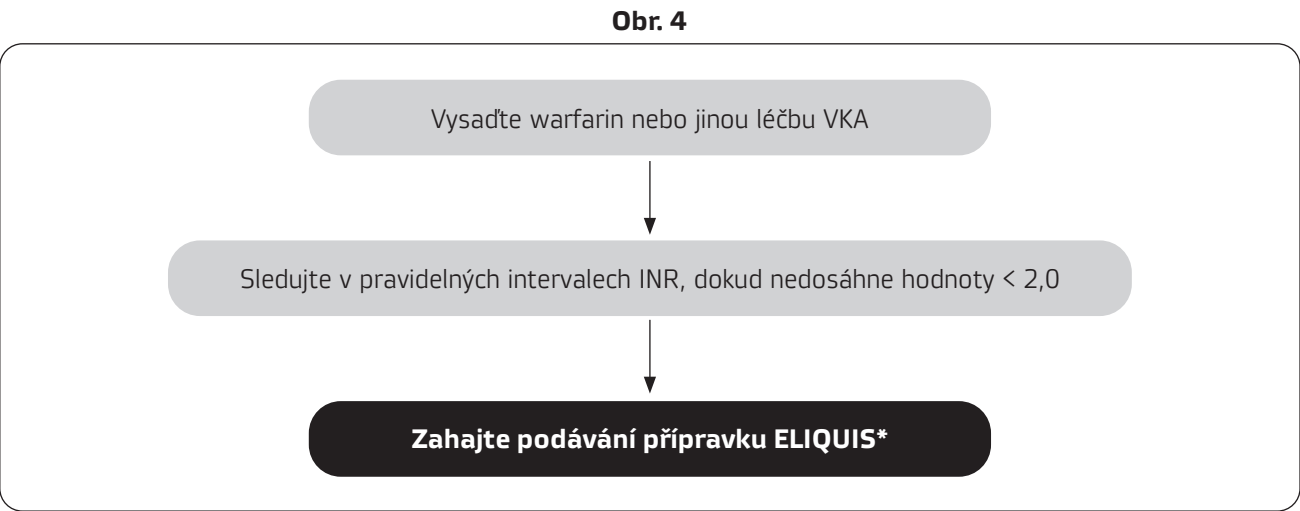
Převedení pacienta na přípravek ELIQUIS nebo z tohoto přípravku na jinou léčbu^{1–6}

Převedení léčby z parenterálních antikoagulancií na přípravek ELIQUIS (a naopak) může být provedeno v následující plánované dávce.

Tyto léky nemají být podávány současně.

Převedení pacienta z léčby antagonisty vitamínu K (VKA) na přípravek ELIQUIS

Při převádění pacienta (dospělého i pediatrického) z léčby antagonisty vitamínu K (VKA) na přípravek ELIQUIS se má warfarin nebo jiná léčba VKA vysadit a přípravek ELIQUIS má být nasazen, pokud je mezinárodní normalizovaný poměr (INR) < 2,0 (Obrázek 4).



*viz doporučení pro dávkování dle indikace

Převedení pacienta z léčby přípravkem ELIQUIS na léčbu VKA

Pro pediatrické pacienty nejsou k dispozici žádné údaje.

Při převádění dospělého pacienta z přípravku ELIQUIS na léčbu VKA má podávání přípravku ELIQUIS pokračovat nejméně po dobu dvou dnů od zahájení léčby VKA. Po dvou dnech společného podávání přípravku ELIQUIS a léčby VKA je třeba zjistit hodnotu INR před další plánovanou dávkou přípravku ELIQUIS. Společné podávání přípravku ELIQUIS a léčby VKA má pokračovat, dokud nebude dosaženo hodnoty INR ≥ 2,0.

Populace s potenciálně vyšším rizikem krvácení^{1–6}

U několika podskupin pacientů hrozí zvýšené riziko krvácení a tyto pacienty je třeba **pečlivě sledovat**, zda se u nich neobjeví známky a příznaky krvácivých komplikací. Doporučuje se, aby byl přípravek používán **s opatrností** v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku ELIQUIS se musí **přerušit**, jestliže se vyskytne závažné krvácení.

Léze nebo stav považovaný za významný rizikový faktor závažného krvácení	
Zahrnuje: - aktivní klinicky významné krvácení - jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení - současný nebo nedávný gastrointestinální vřed - přítomnost maligních novotvarů s vysokým rizikem krvácení - nedávné poranění mozku nebo míchy - nedávná operace mozku, míchy nebo oka - nedávné nitrolební krvácení - prokázané nebo suspektní jícnové varixy, arteriovenózní malformace, vaskulární aneurysma nebo závažné intraspinální nebo intracerebrální vaskulární abnormality	Případy, kdy je použití přípravku ELIQUIS kontraindikováno

Interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu	
Antikoagulancia - Nefrakcionované hepariny (UFH), nízkomolekulární hepariny (např. enoxaparin, dalteparin), deriváty heparinu (např. fondaparinux) - Perorální antikoagulancia (např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran atd.)	Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení, je souběžná léčba přípravkem ELIQUIS a jakýmikoli jinými antikoagulancii kontraindikována , vyjma specifických případů změny antikoagulační terapie, nebo kdy je podáván UFH v dávkách nezbytných pro udržení průchodnosti centrálního žilního nebo tepenného katetru, nebo kdy je UFH podáván během katetrizační ablace kvůli fibrilaci síní.
Inhibitory agregace destiček	Souběžné užívání přípravku ELIQUIS s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení. Přípravek ELIQUIS je nutné používat s opatrností při současné léčbě se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/ inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), nesteroidními protizánětlivými léky (NSA), kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a/nebo inhibitory P2Y12 (např. klopidogrel). Se souběžným podáváním jiných inhibitorů agregace destiček (jako jsou antagonisté receptorů GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextran nebo sulfinpyrazon) či trombolitik jsou omezené zkušenosti. Jelikož tyto látky zvyšují riziko krvácení, souběžné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem ELIQUIS se nedoporučuje.

Faktory, které zvyšují hladinu přípravku ELIQUIS v plazmě	
Porucha funkce ledvin	Viz Doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin v jednotlivých indikacích - Nedoporučuje se užívat u pacientů s clearance kreatininu < 15ml/min nebo u pacientů podstupujících dialýzu - U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky Pacienti s NVAF - Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–29 ml/min) mají dostávat nižší dávku přípravku ELIQUIS 2,5 mg dvakrát denně - Pacienti s hladinou kreatininu v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l) a s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg mají také dostávat nižší dávku přípravku ELIQUIS 2,5 mg dvakrát denně
Starší pacienti	- Není nutná žádná úprava dávkování Pacienti s NVAF - Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou současně splněna další kritéria pro snížené dávkování
Nižší tělesná hmotnost u dospělých (≤ 60 kg)	- Není nutná žádná úprava dávkování Pacienti s NVAF - Není nutná žádná úprava dávkování, pokud nejsou současně splněna další kritéria pro snížené dávkování
Souběžné užívání se silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp	Použití přípravku ELIQUIS se nedoporučuje u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni například systémovými azolovými antimykotiky (např.ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir)
Souběžné užívání s léčivými přípravky, které nejsou silnými inhibitory CYP3A4 ani P-gp	Současné podávání například amiodaronu, klarithromycinu, diltiazemu, flukonazolu, naproxenu, chinidinu a verapamilu nevyžaduje úpravu dávky přípravku ELIQUIS

Faktory, které mohou snížit expozici přípravku ELIQUIS / snižují hladinu přípravku ELIQUIS v plazmě	
Souběžné užívání se silnými induktory CYP3A4 a P-gp	- Současné použití přípravku ELIQUIS se silnými induktory CYP3A4 a P-gp (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může vést k ~50% snížení expozice přípravku ELIQUIS a měl by být užíván s opatrností Léčba DVT nebo PE - Užívání přípravku ELIQUIS se nedoporučuje

Operace a invazivní výkony^{1,2,7}

Přípravek ELIQUIS má být vysazen před elektivním výkonem nebo invazivní procedurou (vyjma kardioverze nebo katetrizační ablace) s rizikem krvácení (viz tabulka níže).

Jestliže nelze odložit operaci nebo invazivní výkon, je třeba dbát řádné opatrnosti a vzít v úvahu zvýšené riziko krvácení. Toto riziko krvácení se má zvážit s ohledem na naléhavost zákroku.

Pokud pacient léčený přípravkem ELIQUIS potřebuje elektivní operaci nebo invazivní zákrok s vysokým rizikem krvácení, přípravek ELIQUIS má být na dostatečně dlouhou dobu před zákrokem vysazen, aby se snížilo riziko krvácení spojené s užitím antikoagulancia. Přípravek ELIQUIS má poločas přibližně 12 hodin. Vzhledem k tomu, že přípravek ELIQUIS je reverzibilní inhibitor faktoru Xa, mělo by nastat vymizení jeho antikoagulační aktivity v intervalu 24 až 48 hodin po poslední dávce.

Vysazení přípravku ELIQUIS před plánovanou operací/invazivním zákrokem	
Nízké riziko krvácení (zahrnuje zákroky, u nichž se očekává, že každé krvácení, pokud se objeví, bude minimální, nebude kritické vzhledem k místu výskytu a/nebo bude snadno kontrolovatelné)	Nejméně 24 hodin před plánovanou operací nebo invazivními výkony
Střední nebo vysoké riziko krvácení (zahrnuje zákroky, u nichž nelze vyloučit pravděpodobnost klinicky významného krvácení, nebo u kterých by riziko krvácení bylo nepřijatelné)	Nejméně 48 hodin před plánovanou operací nebo invazivními výkony

Dočasné přerušení léčby^{1–6}

Přerušení podávání antikoagulancií, včetně přípravku ELIQUIS, kvůli krvácení, plánované operaci nebo invazivním výkonům, vystavuje pacienty zvýšenému riziku trombózy. Je třeba se vyhýbat výpadkům léčby, a pokud musí být z jakéhokoliv důvodu přípravek ELIQUIS dočasně vysazen, je třeba zahájit terapii co nejdříve, jakmile to dovoluje klinický stav a je obnovena hemostáza.

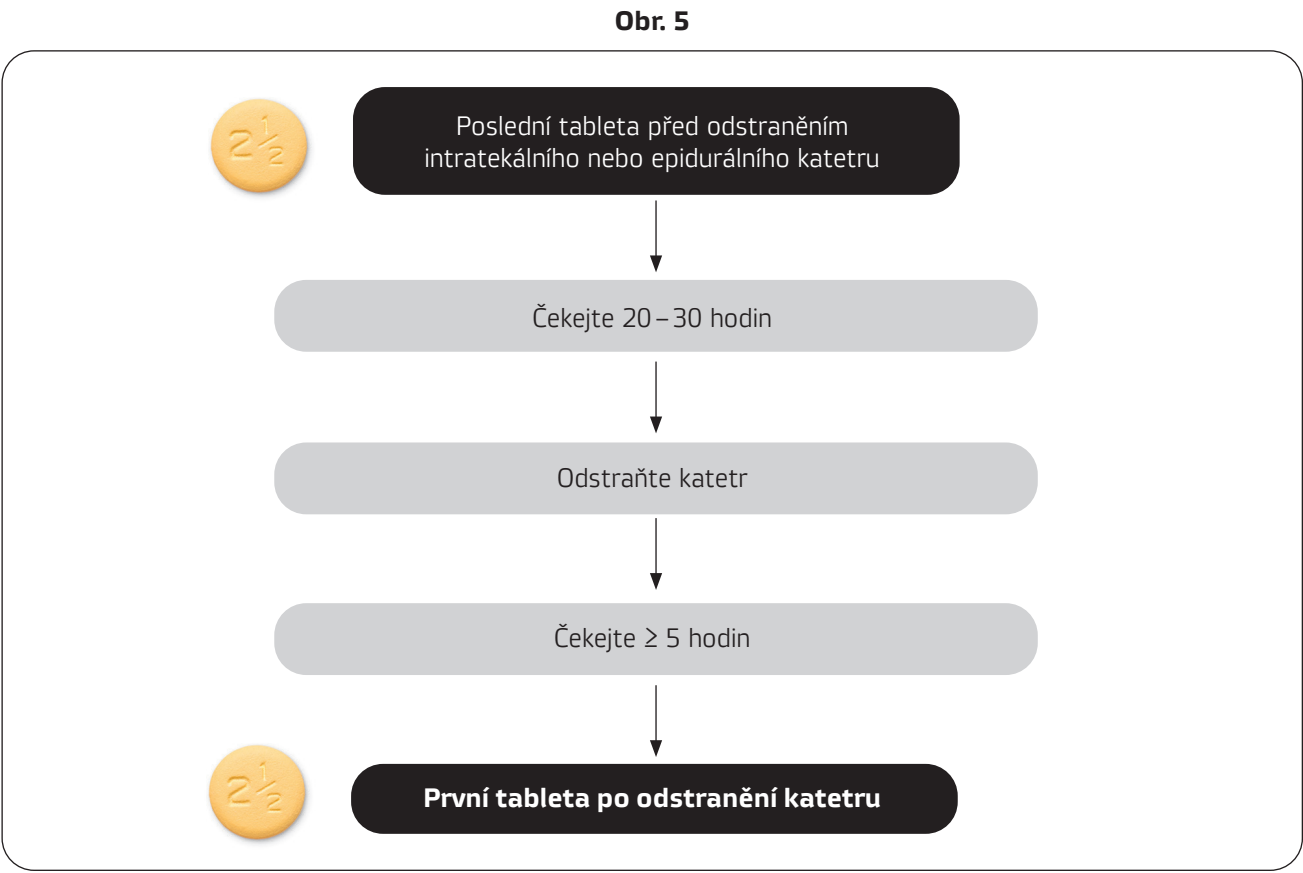
Spinální/epidurální anestézie nebo punkce¹

Pacienti léčení antitrombotiky v prevenci tromboembolických komplikací jsou za použití neuroaxiální anestézie nebo spinální/epidurální punkce vystaveni riziku rozvoje epidurálního nebo spinálního hematomu, což může vést k dlouhodobé nebo trvalé paralýze. Epidurální nebo intratekální katetry musí být **odstraněny nejméně pět hodin** před první dávkou přípravku ELIQUIS.

Pokyny pro použití přípravku ELIQUIS u pacientů se zavedeným intratekálním nebo epidurálním katétre

Nejsou klinické zkušenosti s použitím přípravku ELIQUIS u pacientů se zavedeným intratekálním nebo epidurálním katetrem. Pokud by se taková potřeba vyskytla, měla by podle obecných farmakokinetických vlastností přípravku ELIQUIS nastat prodleva v intervalu **20 až 30 hodin** (tj. dvojnásobek poločasu) mezi poslední dávkou přípravku ELIQUIS a odstraněním katetru. Před odstraněním katetru by se měla vynechat nejméně jedna dávka. Další dávka přípravku ELIQUIS se může podat **nejméně pět hodin** po odstranění katetru. Podobně jako u všech nových antikoagulancií jsou zkušenosti při neuroaxiální blokádě omezené, a proto se doporučuje extrémní opatrnost při použití přípravku ELIQUIS u pacientů s neuroaxiální blokádou (Obrázek 5).

Pacienti musí být často sledováni kvůli příznakům a symptomům narušení neurologických funkcí (např. strnulost nebo slabost nohou, dysfunkce střev nebo močového měchýře). Jestliže je zaznamenáno neurologické zhoršení, je nezbytné urgentní stanovení diagnózy a příslušná léčba.



Nejsou dostupné žádné údaje o načasování umístění nebo odstranění neuroaxiálního katétru u pediatrických pacientů léčených přípravkem ELIQUIS. V příslušných případech přípravek ELIQUIS vysadte a zvažte krátkodobé parenterální antikoagulans.

Zvládnutí předávkování a krvácení^{1–6}

Předávkování přípravkem ELIQUIS může vést k vyššímu riziku krvácení. V případě výskytu hemoragických komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Je nutno zvážit zahájení vhodné léčby, např. chirurgická zástava krvácení nebo transfuze čerstvé mražené plazmy, nebo podání látky ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa.

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

U zdravých dospělých subjektů snížilo podávání aktivního uhlí 2 a 6 hodin po požití 20 mg dávky přípravku ELIQUIS střední plochu pod křivkou koncentrací (AUC) o 50 %, resp. 27 %, a nemělo žádný dopad na C_{max}. Střední poločas klesl z 13,4 hodiny, když byl ELIQUIS podáván samotný, na 5,3 hodiny, když bylo podáno aktivní uhlí 2 hodiny po přípravku ELIQUIS, a na 4,9 hodiny, když bylo podáno po šesti hodinách. Podávání aktivního uhlí tudíž může být užitečné při řešení předávkování přípravkem ELIQUIS nebo při náhodném požití.

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

V situacích, ve kterých je nutno zvrátit antikoagulační účinek z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení, je pro dospělé k dispozici látka ke zvrácení aktivity inhibitorů faktoru Xa (andexanet alfa). Rovněž je možné zvážit podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa. U zdravých subjektů, kterým byla podána 30minutová infuze 4faktorového PCC, bylo na konci infuze pozorováno zjevné zvrácení farmakodynamických účinků přípravku ELIQUIS, prokázané změnami ve stanovení tvorby trombinu, přičemž během 4 hodin od začátku infuze bylo dosaženo výchozích hodnot. Nejsou však žádné klinické zkušenosti s použitím 4faktorových přípravků PCC k zástavě krvácení u jedinců, kterým byl podán přípravek ELIQUIS. V současné době nejsou žádné zkušenosti s použitím rekombinantního faktoru VIIa u jedinců léčených přípravkem ELIQUIS. Je možné zvážit opakované podání rekombinantního faktoru VIIa a jeho titrací v závislosti na zlepšení krvácení.

Bezpečnost a účinnost speciální reverzní látky (andexanet alfa) antagonizující farmakodynamické účinky přípravku ELIQUIS není u pediatrické populace stanovena (viz souhrn údajů o přípravku pro andexanet alfa). Lze zvážit transfuzi mražené plazmy, podání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) nebo rekombinantního faktoru VIIa.

U závažných krvácivých stavů by se měla dle místní dostupnosti zvážit konzultace s odborníkem na koagulaci.

Použití koagulačních testů^{1–6}

Ačkoli léčba přípravkem ELIQUIS nevyžaduje rutinní sledování, kalibrovaný kvantitativní test anti-faktor Xa aktivity může být užitečný ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost hladiny přípravku ELIQUIS pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či mimořádné urgentní operaci.

Protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)

Při očekávané léčebné dávce byly u dospělých zaznamenány malé změny ve výsledcích těchto testů srážlivosti nesoucích vysoký stupeň variability. Tyto testy se ke zhodnocení farmakodynamických účinků přípravku ELIQUIS nedoporučují. Ve stanovení tvorby trombinu snížil přípravek ELIQUIS endogenní trombinový potenciál, který je měřítkem tvorby trombinu v lidské plazmě.

Anti-Faktor Xa (FXa) testy

Přípravek ELIQUIS také vykazuje anti-FXa (AXA) působení, které je zřejmé ze snížení enzymatické aktivity faktoru Xa v mnoha komerčních anti-FXa laboratorních testech, avšak výsledky se napříč jednotlivými testy liší. Údaje z klinických hodnocení u dospělých jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom Heparin. AXA působení je přímo lineárně závislé na plazmatické koncentraci přípravku ELIQUIS a dosahuje maximální hodnoty v době vrcholné plazmatické koncentrace přípravku ELIQUIS. Vztah mezi plazmatickou koncentrací přípravku ELIQUIS a AXA aktivitou je přibližně lineární v širokém rozsahu používaných dávek přípravku ELIQUIS.

Tabulka 3 níže ukazuje předpokládanou expozici v ustáleném stavu a AXA u každé z indikací u dospělých. U pacientů užívajících přípravek ELIQUIS v prevenci VTE po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu vykazují výsledky méně než 1,6násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří užívali přípravek ELIQUIS v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie, výsledky vykazují 1,7násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami. U pacientů užívajících přípravek ELIQUIS pro léčbu DVT a PE nebo prevenci rekurentní DVT a PE výsledky vykazují méně než 2,2násobné kolísání mezi maximálními a minimálními hodnotami.

Tabulka 3

Předpokládaná expozice přípravku ELIQUIS v ustáleném stavu a anti-FXa aktivita u dospělých				
	ELIQUIS C _{max} (ng/ml)	ELIQUIS C _{min} (ng/ml)	ELIQUIS AXA max. (IU/ml)	ELIQUIS AXA min. (IU/ml)
Dávkování	Medián [5. ; 95. percentil]			
Prevence VTE: elektivní náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu				
2,5 mg 2× denně	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace: NVAf				
2,5 mg 2× denně*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg 2× denně	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Léčba DVT, léčba PE a prevence rekurentní DVT a PE				
2,5 mg 2× denně	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg 2× denně	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg 2× denně	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populace s upravenou dávkou na základě alespoň 2 ze 3 kritérií snížení dávky dle Obrázku 2.

Pediatrická populace

Pediatrické studie s přípravkem ELIQUIS používali testy STA® Liquid Anti-Xa ELIQUIS. Výsledky těchto studií naznačují, že lineární vztah mezi koncentrací přípravku ELIQUIS a AXA je konzistentní s dříve zdokumentovaným vztahem u dospělých. To podporuje zdokumentovaný mechanismus účinku přípravku ELIQUIS jako selektivního inhibitoru FXa. V tabulce 4 jsou uvedené předpokládané expozice v ustáleném stavu a AXA u každé z indikací u pediatrických pacientů.

Tabulka 4

Předpokládaná expozice přípravku ELIQUIS v ustáleném stavu a anti-FXa aktivita u pediatrické populace				
	ELIQUIS C _{max} (ng/ml)	ELIQUIS C _{min} (ng/ml)	ELIQUIS AXA max. (IU/ml)	ELIQUIS AXA min. (IU/ml)
	Geometrický průměr [%CV]			
Hmotnostní kategorie 9 až ≥ 35 kg ve studii CV185155				
Expozice dosažené za použití pediatrického dávkovacího režimu byly srovnatelné s expozicemi u dospělých po podání dávky 2,5 mg 2× denně	80,8 [16,8]	30,3 [22]	71,9 [17,3]	27,1 [22,2]
Hmotnostní kategorie 6 až ≥ 35 kg ve studii CV185362				
Expozice dosažené za použití pediatrického dávkovacího režimu byly srovnatelné s expozicemi u dospělých po podání dávky 5 mg 2× denně	230 [39,5]	71,3 [61,3]	213 [41,7]	67,1 [30,2]
Hmotnostní kategorie 6 až ≥ 35 kg ve studii CV185325				
Expozice dosažené za použití pediatrického dávkovacího režimu byly srovnatelné s expozicemi u dospělých po podání dávky 5 mg 2× denně	144 [36,9]	50 [54,5]	146 [40,2]	47,1 [57,2]

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

Kontaktní údaje oddělení farmakovigilance společnosti Pfizer:

E-mail: CZE.AEReporting@pfizer.com
Telefon: 283 004 111

Reference

1. Souhrn údajů o přípravku: ELIQUIS 2,5 mg potahované tablety;
2. Souhrn údajů o přípravku: ELIQUIS 5 mg potahované tablety;
3. Souhrn údajů o přípravku: ELIQUIS 0,15 mg granule v tobolce k otevření;
4. Souhrn údajů o přípravku: ELIQUIS 0,5 mg obalené granule v sáčku;
5. Souhrn údajů o přípravku: ELIQUIS 1,5 mg obalené granule v sáčku;
6. Souhrn údajů o přípravku: ELIQUIS 2 mg obalené granule v sáčku;
7. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011; 104: 669 – 676.

[illegible]

