

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.
Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření
na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení.

Eliquis® (apixaban)

Návod k preskripci

5 mg nebo 2,5 mg dvakrát denně

Na zadní straně brožury je zkrácená informace o přípravku.

Eliquis®
apixaban

ELIQUIS® (apixaban)

Terapeutické indikace¹

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

Návod uvádí doporučení pro předepisující lékaře při použití přípravku ELIQUIS® (apixaban) u pacientů s NVAF včetně:

- doporučení pro snížení dávky u rizikové populace,
- postupu pro převedení pacienta na přípravek Eliquis nebo z tohoto přípravku na jinou léčbu,
- doporučení pro léčbu pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater,
- podrobností o skupinách pacientů, u kterých se vyskytuje potenciálně vyšší riziko krvácení,
- doporučení v případě nutnosti provést chirurgické a invazivní zákroky,
- doporučení v případě dočasného přerušení léčby,
- doporučení jak zvládat předávkování a krvácení,
- použití koagulačních testů a jejich interpretace.

Tento edukační materiál má dále přispět k minimalizaci rizika krvácení, které může být u tohoto přípravku významným rizikem.

Informační karta pro pacienta

Každému pacientovi užívajícímu přípravek ELIQUIS® 2,5 mg nebo 5 mg vydejte prosím **Informační kartu pro pacienta** a zároveň ho informujte o významu a důsledcích antikoagulační terapie. Konkrétně byste si se svými pacienty měli pohovořit o tom, jak je důležité tuto léčbu dodržovat, seznámit je s projevy krvácení a probrat s nimi situace, kdy musí vyhledat lékaře.

Informační karta pro pacienta Informační karta pro pacienta uvádí informace o antikoagulační terapii pro lékaře, zubní lékaře a lékárníky a také důležité kontaktní informace pro případ naléhavé situace. Pacienti musí být poučeni o tom, že je nutné, aby **Informační kartu pro pacienta** nosili stále u sebe a aby ji vždy ukázali každému zdravotníkovi a lékárníkovi. Je třeba jim také připomenout, aby zdravotnické pracovníky informovali, že užívají přípravek Eliquis®, pokud musejí podstoupit chirurgický nebo invazivní zákrok.

ELIQUIS® (apixaban)

Dávkování¹

Pro prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s NVAF

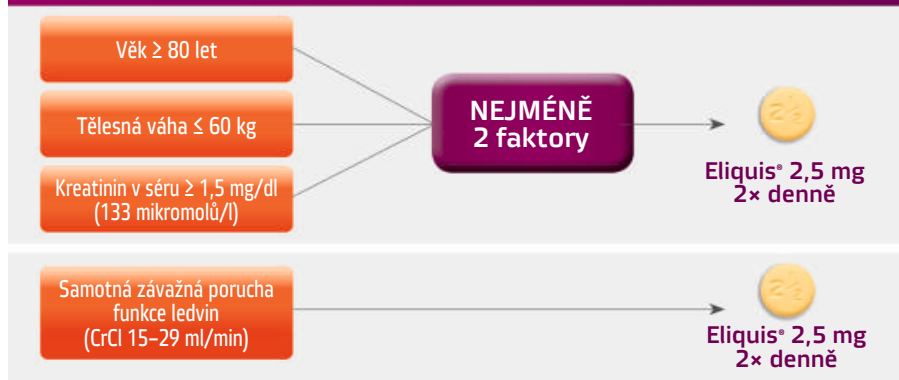
Doporučená dávka přípravku Eliquis® je 5 mg a užívá perorálně dvakrát denně. Tableta se užívá spolu s jídlem nebo samotná a zapíjí vodou. Léčba by měla být dlouhodobá.

RÁNO	VEČER
  ELIQUIS® 5 mg	  ELIQUIS® 5 mg

Snížení dávky

- U pacientů s nejméně dvěma z následujících faktorů – věk ≥ 80 let, tělesná váha ≤ 60 kg nebo kreatinin v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l) – je doporučena dávka přípravku ELIQUIS® 2,5 mg užívaná 2× denně perorálně.
- Stejně tak i pacienti s výlučným kritériem závažné poruchy funkce ledvin (kreatininová clearance [CrCl] 15–29 ml/min) by měli užívat ELIQUIS® v dávce 2,5 mg 2× denně perorálně.

Kritéria pro užívání dávky přípravku ELIQUIS® 2,5 mg 2× denně¹



Vynechání dávky

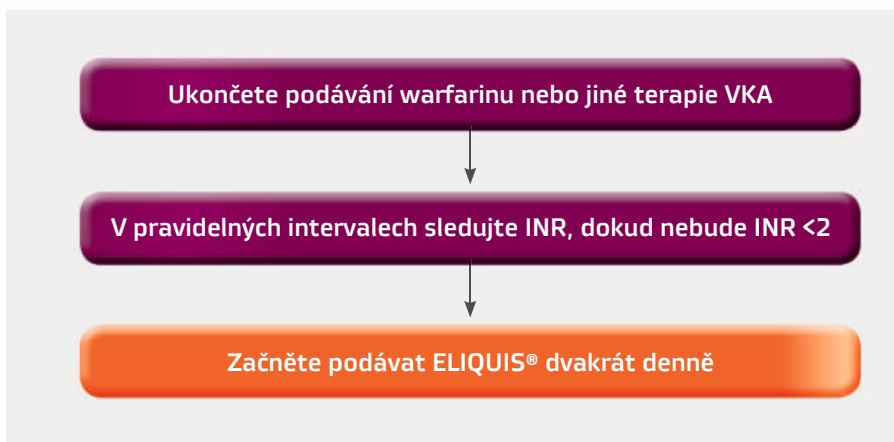
Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient užije dávku léku ELIQUIS® hned, jakmile si vzpomene, a dále bude pokračovat v užívání léku dvakrát denně jako obvykle.

Převedení pacienta na přípravek ELIQUIS® nebo z tohoto přípravku na jinou léčbu¹

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

Převedení léčby z antagonisty vitamínu K (VKA) na ELIQUIS®

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



Převedení z léčby přípravkem ELIQUIS® na léčbu VKA

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

Zvláštní populace¹

Porucha funkce ledvin	
Dialýza	Nedoporučuje se.
Renální selhání (CrCl <15 ml/min)	Nedoporučuje se.
Těžká porucha funkce ledvin (CrCl 15 – 29 ml/min)	Snížení dávky na 2,5 mg dvakrát denně.
Mírná (CrCl 51 – 80 ml/min) nebo středně těžká (CrCl 30 – 50 ml/min) porucha funkce ledvin	5 mg dvakrát denně. Není třeba žádná úprava dávky, pokud pacient nesplňuje kritéria pro snížení dávky na 2,5 mg dvakrát denně podle věku, tělesné váhy a/nebo hladiny kreatininu v séru (viz část s informacemi o dávkování).

Porucha funkce jater	
Onemocnění jater spojené s koagulopatií a klinicky relevantním krvácením	Kontraindikováno.
Těžká porucha funkce jater	Nedoporučuje se.
Mírná nebo středně těžká porucha funkce jater (skóre Child-Pugh A nebo B)	Užívat s opatrností. Není třeba dávku upravovat.

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy (ALT/AST > 2× ULN – horní hranice normálu) nebo celkovým bilirubinem $\geq 1,5 \times$ ULN byli z klinických studií vyřazeni. Proto je nutné u této populace přípravek ELIQUIS® užívat s opatrností. Před nasazením přípravku ELIQUIS® by měly být provedeny testy jaterních funkcí.

Pacienti s umělými srdečními chlopněmi: U pacientů s umělými srdečními chlopněmi a s atriální fibrilací nebo bez ní nebyla bezpečnost a účinnost přípravku ELIQUIS® studována. Použití přípravku ELIQUIS® se proto za těchto okolností nedoporučuje.

Populace s možným vyšším rizikem krvácení¹

Existuje několik podskupin pacientů, u kterých hrozí vyšší riziko krvácení, a proto je u nich potřeba pečlivě sledovat výskyt známek a příznaků krvácivých komplikací. Přípravek ELIQUIS® je třeba užívat s opatrností v případech se zvýšeným rizikem hemoragie. Jestliže se vyskytne závažné krvácení, léčbu přípravkem ELIQUIS® je nutno přerušit.

Léze nebo onemocnění s významným rizikem závažného krvácení

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Aktivní klinicky významné krvácení▪ Výskyt gastrointestinální ulcerace v současnosti nebo v nedávné době▪ Výskyt zhoubných novotvarů s vysokým rizikem krvácení▪ Nedávné poranění mozku nebo míchy▪ Nedávná operace mozku, míchy nebo očí▪ Nedávné nitrolební krvácení▪ Zjištěný výskyt jícnových varixů, arteriovenózních malformací, vaskulárních aneurysmat nebo závažných intraspinálních nebo intracerebrálních vaskulárních abnormalit nebo podezření na jejich výskyt | <ul style="list-style-type: none">▪ Současné užívání přípravku ELIQUIS® je kontraindikováno. |
|--|--|

Interakce s jinými léčivými přípravky, které mají vliv na krvácení

Inhibitory agregace destiček a NSAID

- Kyselina acetylsalicylová (ASA)
- NSAID
- Clopidogrel

- Současné užívání přípravku ELIQUIS® s protideštičkovými přípravky zvyšuje riziko krvácení.
- Je třeba dbát opatrnosti, jestliže jsou pacienti léčeni zároveň nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) včetně ASA.

Antikoagulancia

- Nefrakcionované hepariny, nízkomolekulární hepariny, např. enoxaparin, heparinové deriváty, např. fondaparinux
- Perorální antikoagulancia, např. warfarin, rivaroxaban, dabigatran

- Současné užívání přípravku ELIQUIS® s jakýmkoli jiným antikoaguliem je kontraindikováno kromě případů, kdy se pacient převádí na léčbu přípravkem ELIQUIS® nebo z této léčby na jinou (viz *Převedení na léčbu přípravkem ELIQUIS® nebo z této léčby na jinou*) nebo když se podává nefrakcionovaný heparin v dávkách, které jsou nezbytné pro zachování průchodnosti centrálního nebo arteriálního katetru.

Faktory, které zvyšují expozici přípravku ELIQUIS®/zvyšují hladiny přípravku ELIQUIS® v plazmě

Selhání ledvin	<i>Viz části o zvláštních populacích a dávkování.</i> Užívání se nedoporučuje u pacientů s hodnotou CrCl <15 ml/min nebo u pacientů na dialýze. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 15 – 29 ml/min) musí dostávat nižší dávku přípravku ELIQUIS® 2,5 mg dvakrát denně. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba dávku jakkoli upravovat. Pacienti s hladinou kreatininu v séru $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromolů/l) spojenou s věkem ≥ 80 let nebo tělesnou hmotností ≤ 60 kg musí dostávat nižší dávku přípravku ELIQUIS® 2,5 mg dvakrát denně.
Starší pacienti	Není třeba dávku upravovat, pokud se současně nevyskytují další faktory (<i>viz část o dávkování</i>).
Nízká tělesná váha ≤ 60 kg	Není potřeba dávku upravovat, pokud se současně nevyskytují další faktory (<i>viz část o dávkování</i>).
Současné užívání silných inhibitorů jak CYP3A4, tak i P-gp	Užívání přípravku ELIQUIS® se nedoporučuje u pacientů, kterým je zároveň podávána systémová léčba azolovými antimykotiky (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol) a inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir).
Současné užívání slabších inhibitorů CYP3A4 a/nebo P-gp	Není potřeba upravovat dávku přípravku ELIQUIS® při současném podávání s diltiazemem, naproxenem, amiodaronem, verapamilem a chinidinem.
Současné užívání silných induktorů jak CYP3A4, tak i P-gp	Při podávání silných induktorů CYP3A4 i P-gp se musí postupovat s opatrností.

Chirurgické a invazivní zákroky^{1,2}

Jestliže nelze odložit operaci nebo invazivní výkon, je třeba dbát náležitě opatrnosti a vzít v úvahu zvýšené riziko krvácení. Toto riziko krvácení by mělo být zváženo ve vztahu k naléhavosti zásahu.

Ačkoli léčba přípravkem ELIQUIS® nevyžaduje běžné sledování expozice, může být analýza Rotachrom® anti-FXa užitečná ve výjimečných situacích, kdy by mohla znalost expozice apixabanu pomoci učinit informovaná klinická rozhodnutí, např. při předávkování či mimořádné operaci. (viz část s informacemi o použití koagulačních testů).

V případech, že pacient léčený přípravkem ELIQUIS® bude potřebovat elektivní zákrok, jako například chirurgický nebo invazivní zákrok spojený se zvýšeným rizikem krvácení, ELIQUIS® je třeba dostatečnou dobu před takovým zákrokem vysadit, aby bylo sníženo riziko krvácení související s užitím antikoagulačních látek. Poločas přípravku ELIQUIS® je přibližně 12 hodin. Vzhledem ke skutečnosti, že ELIQUIS® je reverzibilní inhibitor FXa, jeho antikoagulační aktivita by měla vymizet do 24-48 hodin po poslední podané dávce.

Vysazení přípravku ELIQUIS® před elektivním chirurgickým zákrokem

Nízké riziko krvácení

(procedury, během kterých bude případné krvácení minimální, nebude kritické z hlediska místa a/nebo snadno zvládnutelné jednoduchou metodou mechanického zastavení krvácení)

Nejméně 24 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem nebo invazivním zákrokem

Střední nebo vysoké riziko krvácení

(zahrnuje zákroky, u kterých nelze vyloučit pravděpodobnost klinicky významného krvácení nebo u kterých by bylo riziko krvácení nepřijatelné)

Nejméně 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem nebo invazivním zákrokem (>4 poločasy)

Dočasné přerušení léčby¹

Přerušení podávání antikoagulancií, včetně přípravku ELIQUIS®, kvůli aktivnímu krvácení, elektivní operaci nebo invazivním výkonům vystavuje pacienty zvýšenému riziku trombózy. Je třeba se vyhnout přerušením léčby, a pokud musí být z jakéhokoli důvodu ELIQUIS® dočasně vysazen, je třeba obnovit terapii, jakmile to je možné, za předpokladu, že to dovolí klinická situace a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

Zvládnutí předávkování a silného krvácení¹

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

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

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

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

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

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

Použití koagulačních testů¹

Při užívání přípravku ELIQUIS® není potřeba provádět rutinní klinické sledování. Avšak ve výjimečných situacích může být užitečné stanovit analýzou Rotachrom® aktivitu anti-FXa, jestliže informace o expozici přípravku ELIQUIS® mohou pomoci učinit klinická rozhodnutí, např. při předávkování či mimořádné operaci.

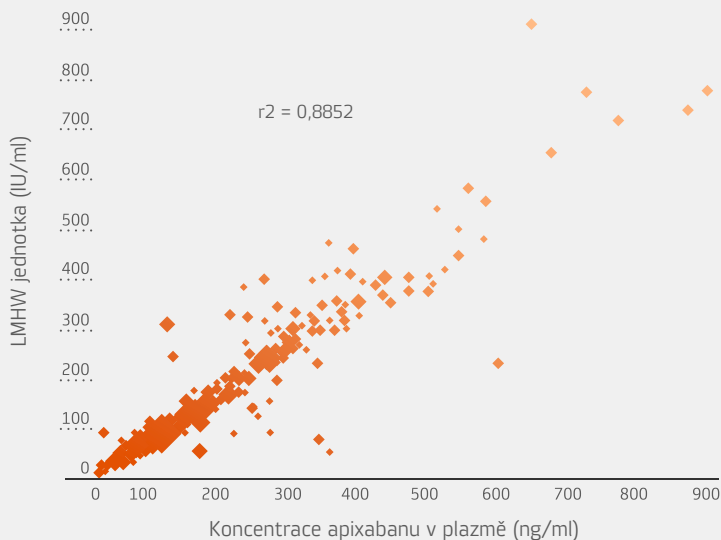
Protrombinový čas (PT), INR a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)

Změny pozorované u těchto testů srážlivosti krve jsou při očekávané terapeutické dávce malé a vyznačují se vysokým stupněm variability. Nedoporučují se pro posouzení farmakodynamických účinků přípravku ELIQUIS®.

Analýza aktivity anti-FXa

Stupeň antikoagulačního účinku měřený na základě aktivity anti-FXa vykazuje úzký přímý lineární vztah s koncentracemi přípravku ELIQUIS® v plazmě. Údaje z klinických hodnocení jsou dostupné pouze pro heparinovou chromogenní analýzu Rotachrom®, výsledky jsou uvedeny na další straně³.

Vztah mezi koncentrací apixabanu v plazmě a aktivitou anti-FXa³



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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety.

Léčivá látka: Apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě. **Indikace:*** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk $\geq$ 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA $\geq$ II). **Dávkování:*** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE): 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hodin po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf): 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně viz SPC. **Kontraindikace:*** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulanci. **Zvláštní upozornění:*** ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Doporučuje se, aby byl přípravek používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku ELIQUIS se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. ELIQUIS by měl být vysazen nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení a nejméně 24 hodin před výkony s nízkým rizikem krvácení. Permanентní epidurální nebo intrathekální katetry musí být odstraněny nejpozději 5 hodin před podáním první dávky přípravku Eliquis. Souběžné užívání přípravku s antiagregancií zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID včetně ASA, je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater viz SPC. **Interakce:*** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností.

Těhotenství a kojení:* Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:*** Časté: anémie, krvácení (oční, gastrointestinální, hematomy, epistaxe, hematurie), nauzea, kontuze. **Předávkování:*** Neexistuje antidotum přípravku ELIQUIS. Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. **Uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení: Eliquis 2,5 mg:** 20, 60 nebo 60x1 potahovaných tablet v blistru. **Eliquis 5 mg:** 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/11/691/002-4. **Datum první registrace:** 18.05.2011. **Datum poslední revize textu:** září 2013. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adresách zástupců držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Olivova 4/2096, 11000 Praha 1 a Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 15000 Praha 5. Před předepsáním se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku. * Všímejte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

References:

1. ELIQUIS® (apixaban) Souhrn údajů o přípravku. Září 2013.
2. Surgery and invasive procedures in patients on longterm 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.
3. Barrett YC et al. Thrombosis Haemostasis 2010; 104:1263-71.

Datum revize: leden 2014

Datum vyhotovení: 7. 3. 2014

www.eliquis.eu



Eliquis®
apixaban