

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 2,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg апиксабан (apixaban).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 2,5 mg съдържа 51 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Жълти, кръгли таблетки (с диаметър 6 mm) с вдлъбнато релефно означение “893” от едната страна и “2½” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при възрастни пациенти, претърпели елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) с един или повече рискови фактори, като предшествуващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), възраст ≥ 75 години, хипертония, захарен диабет, симптоматична сърдечна недостатъчност (Клас по NYHA \geq II).

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни (вж. точка 4.4 относно хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ).

Педиатрична популация

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на ВТЕ (VTEp): елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става при възрастни

Препоръчителната доза апиксабан е 2,5 mg, приемана перорално два пъти дневно.

Първоначалната доза трябва да се приеме 12 до 24 часа след операцията.

Лекарите могат да обмислят потенциалните ползи от по-ранна антикоагулация за профилактика на ВТЕ, както и рисковете от постоперативно кървене при вземането на решение за времето на прилагане в този времеви прозорец.

Пациенти, подложени на операция на тазобедрената става

Препоръчителната продължителност на лечението е 32 до 38 дни.

Пациенти, подложени на операция на коленната става

Препоръчителната продължителност на лечението е 10 до 14 дни.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF)

Препоръчителната доза апиксабан е 5 mg, приемана перорално два пъти дневно.

Намаляване на дозата

Препоръчителната доза апиксабан е 2,5 mg, приемана перорално два пъти дневно при пациенти с NVAF и поне две от следните характеристики: възраст ≥ 80 години, телесно тегло ≤ 60 kg, или серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dl (133 микромола/l).

Лечението трябва да е дългосрочно.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни

Препоръчителната доза апиксабан за лечение на остра ДВТ и лечение на БЕ е 10 mg, приемани перорално два пъти дневно през първите 7 дни, последвани от 5 mg, приемани перорално два пъти дневно. Съгласно наличните медицински препоръки, кратката продължителност на лечението (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на транзиторни рискови фактори (напр. скорошна операция, травма, имобилизация).

Препоръчителната доза апиксабан за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ е 2,5 mg, приемани перорално два пъти дневно. Когато е показана профилактика на рецидивиращи ДВТ или БЕ, дневната доза от 2,5 mg два пъти дневно трябва да се започне след завършване на 6-месечен курс на лечение с апиксабан 5 mg два пъти дневно или друг антикоагулант, както е показано на Таблица 1 по-долу (вж. също точка 5.1).

Таблица 1: Препоръка за дозата (VTEt)

	Схема на прилагане	Максимална дневна доза
Лечение на ДВТ или БЕ	10 mg два пъти дневно през първите 7 дни	20 mg
	последвани от 5 mg два пъти дневно	10 mg
Профилактика на рецидивиращи ДВТ и/или БЕ след завършване на 6-месечен курс на лечение за ДВТ или БЕ	2,5 mg два пъти дневно	5 mg

Продължителността на цялостното лечение трябва да бъде определена индивидуално след внимателна оценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4).

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти

Лечението с апиксабан при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години трябва да се започне най-малко 5 дни след първоначалната парентерална антикоагулантна терапия (вж. точка 5.1).

Лечението с апиксабан при педиатрични пациенти се базира на прилагане според телесното тегло. Препоръчителната доза апиксабан при педиатрични пациенти с тегло ≥ 35 kg е показана в Таблица 2.

Таблица 2: Препоръка за дозата при лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти с тегло ≥ 35 kg (след първоначална парентерална антикоагулантна терапия)

Телесно тегло (kg)	Дни 1 - 7		Ден 8 и след това	
	Схема на прилагане	Максимална дневна доза	Схема на прилагане	Максимална дневна доза
≥ 35	10 mg два пъти дневно	20 mg	5 mg два пъти дневно	10 mg

За педиатрични пациенти с тегло < 35 kg, вижте кратката характеристика на продукта на Eliquis гранули в капсули за отваряне и Eliquis обвити гранули в сашета.

Съгласно препоръките за лечение на ВТЕ при педиатрични пациенти, продължителността на общото лечение трябва да се индивидуализира след внимателна оценка на ползата от лечението и риска от кървене (вж. точка 4.4).

Пропуснатата доза при възрастни и педиатрични пациенти

Пропуснатата сутрешна доза трябва да се приеме незабавно след като се забележи, че е пропусната, и може да се приеме заедно с вечерната доза. Пропуснатата вечерна доза може да се приеме само същата вечер и пациентът не трябва да приема две дози следващата сутрин. Пациентът трябва да продължи с приема на обичайната доза два пъти дневно съгласно препоръката на следващия ден.

Преминаване

Преминаване на лечението от парентерални антикоагуланти към Eliquis (и обратно) може да се извърши при следващата планирана доза (вж. точка 4.5). Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно.

Преминаване от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Eliquis

Когато прехвърляте пациенти от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Eliquis, варфаринът или другото лечение с VKA трябва да се спре и Eliquis следва да се започне, когато международното нормализирано отношение (INR) е < 2 .

Преминаване от Eliquis към лечение с VKA

Когато прехвърляте пациенти от Eliquis към лечение с VKA, приложението на Eliquis трябва да продължи поне 2 дни след започване на терапията с VKA. След 2 дни съвместно приложение на Eliquis с VKA терапия, INR трябва да се измери преди следващата планирана доза Eliquis. Съвместното приложение на Eliquis с VKA терапия трябва да продължи, докато INR е ≥ 2 .

Липсват данни за педиатрични пациенти.

Старческа възраст

ВТЕr и ВТЕt – Не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.4 и 5.2).

NVAF - Не се налага корекция на дозата, освен ако са покрити критериите за намаляване на дозата (вж. *Намаляване на дозата* в началото на точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Възрастни пациенти

При възрастни пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане са приложими следните препоръки:

- за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2);
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dl (133 микромола/l) на възраст ≥ 80 години или с телесно тегло ≤ 60 kg, е необходимо намаляване на дозата (вж. по-горе подзаглавието относно намаляването на дозата). Не се налага корекция на дозата, ако липсват други критерии за намалението ѝ (възраст, телесно тегло) (вж. точка 5.2).

При възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) са приложими следните препоръки (вж. точка 4.4 и 5.2):

- за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ или БЕ (VTEt) е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан;
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF пациентите трябва да получават по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно.

Липсва клиничен опит при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или при пациенти на диализа и по тази причина приемът на апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Въз основа на данните при възрастни и ограничените данни при педиатрични пациенти (вж. точка 5.2), не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Апиксабан не се препоръчва при педиатрични пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Употребата на Eliquis е противопоказана при възрастни пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва употребата му при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

Трябва да се използва внимателно при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child Pugh A или B). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

При клиничните проучвания са били изключени от участие пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST) >2 пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин $\geq 1,5$ пъти над горната граница на нормата. По тази причина Eliquis трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 4.4 и 5.2). Преди започване на Eliquis е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Телесно тегло

VTер и VTEt - Не се налага корекция на дозата при възрастни (вж. точка 4.4 и 5.2).

NVAF - Не се налага корекция на дозата, освен ако са покрити критериите за намаляване на дозата (вж. *Намаляване на дозата* в началото на точка 4.2).

Приложението на апиксабан при педиатрични пациенти е по схема с фиксирана доза според телесното тегло (вж. точка 4.2).

Пол

Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти, подложени на катетърна аблация (NVAF)

Пациентите могат да продължат приема на апиксабан, докато са подложени на катетърна аблация (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.5).

Пациенти, подложени на кардиоверзио

Апиксабан може да бъде започнат или продължен при възрастни пациенти с NVAF, при които може да е необходимо кардиоверзио.

При пациентите, които преди това не са лекувани с антикоагуланти, трябва да се обмисли изключване на тромб в ляво предсърдие с приложението на подход с образно изследване (напр. трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) или компютърна томография (СТ)) преди кардиоверзио в съответствие с установените медицински ръководства.

При пациентите, които започват лечение с апиксабан, 5 mg трябва да се прилагат два пъти дневно за поне 2,5 дни (5 единични дози) преди кардиоверзио, за да се осигури адекватна антикоагулация (вж. точка 5.1). Дозировката трябва да бъде намалена до 2,5 mg апиксабан, прилаган два пъти дневно за поне 2,5 дни (5 единични дози), ако пациентът отговаря на критериите за намаляване на дозата (вж. точките по-горе *Намаляване на дозата* и *Бъбречно увреждане*).

Ако е необходимо кардиоверзио, преди да могат да бъдат приложени 5 дози апиксабан, трябва да се приложи натоварваща доза от 10 mg, последвано от 5 mg два пъти дневно. Схемата на прилагане трябва да бъде намалена до натоварваща доза от 5 mg, последвано от 2,5 mg два пъти дневно, ако пациентът отговаря на критериите за намаляване на дозата (вж. точките по-горе *Намаляване на дозата* и *Бъбречно увреждане*). Приложението на натоварващата доза трябва да бъде извършено поне 2 часа преди кардиоверзио (вж. точка 5.1).

При всички пациенти, подложени на кардиоверзио, трябва да се потвърди, че преди кардиоверзио пациентът е приел апиксабан, както е предписано. При вземане на решение относно започването и продължителността на лечението, трябва да се вземат предвид установените препоръки за антикоагулантно лечение при пациенти, подложени на кардиоверзио.

Пациенти с NVAF и остър коронарен синдром (ACS) и/или перкутанна коронарна интервенция (PCI)

Има ограничен опит по отношение на лечението с апиксабан при препоръчителната доза при пациенти с NVAF, когато се използва в комбинация с антитромботични средства при пациенти с ACS и/или такива, които са подложени на PCI след постигане на хемостаза (вж. точка 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eliquis при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години не са установени при показания, различни от лечение на венозен тромбоемболизъм (VTE) и профилактика на рецидивиращ VTE. Липсват данни при новородени

и за други показания (вж. също точка 5.1). Поради това, Eliquis не се препоръчва за употреба при новородени и при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години при показания, различни от лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ.

Безопасността и ефикасността на Eliquis при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени за показанието профилактика на тромбоемболизъм. Наличните понастоящем данни за профилактика на тромбоемболизъм са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение при възрастни и педиатрични пациенти

Перорално приложение.

Eliquis трябва да се поглъща с вода, със или без храна.

За пациентите, които не могат да преглъщат цели таблетки, таблетките Eliquis могат да се натрошат и разтворят във вода или 5% воден разтвор на глюкоза (G5W), или ябълков сок, или да се смесят с ябълково пюре и веднага да се приложат перорално (вж. точка 5.2). Друг начин е таблетките Eliquis да се натрошат и разтворят в 60 ml вода или G5W и веднага да се приложат чрез назогастрална сонда (вж. точка 5.2). Натрошените таблетки Eliquis са стабилни във вода, G5W, ябълков сок и ябълково пюре до 4 часа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Клинично значимо активно кървене.
- Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 5.2).
- Лезия или състояние, които се оценяват като значим риск за масивно кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, наскоро извършена мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или подозирани езофагеални варици, артерио-венозни малформации, съдови аневризми или тежки интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.
- Съпътстващо лечение с всяко друго противосъсирващо средство, например нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин т.н.), хепаринови деривати (фондапаринукс и т.н.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, дабигатран етексилат и т.н.), освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго (вж. точка 4.2), когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизлив

Както и при другите антикоагуланти, пациентите лекувани с апиксабан, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене. Препоръчва се внимателното му приложение при заболявания с повишен риск от кръвоизлив. Употребата на апиксабан трябва да бъде преустановена, ако настъпи тежка хеморагия (вж. точка 4.8 и 4.9).

Въпреки че лечението с апиксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на анти-фактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, където информацията за експозиция на апиксабан може да помогне за

вземането на информирани клинични решения, например предозиране и спешна операция (вж. точка 5.1).

Налично е специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа), антагонизиращо фармакодинамичния ефект на апиксабан при възрастни. Безопасността и ефикасността му обаче не са установени при педиатрични пациенти (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). Може да се обмисли трансфузия на прясно замразена плазма, приложение на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Липсва обаче клиничен опит при употребата на продукти с 4-факторен PCC за неутрализиране на кръвенето при педиатрични и възрастни пациенти, получили апиксабан.

Взаимодействие с други лекарствени продукти, имащи ефект върху хемостазата

Съпътстващото приложение с всеки друг антикоагулант е противопоказано поради увеличаване на риска от кървене (вж. точка 4.3).

Съпътстващото приложение на апиксабан с антитромботични средства увеличава риска от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание, ако пациентите се лекуват съпътстващо със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI), или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина.

Други инхибитори на тромбоцитната агрегация не се препоръчват съпътстващо с апиксабан след операция (вж. точка 4.5).

При пациенти с предсърдно мъждене и състояния, които налагат моно или двойна антитромбоцитна терапия, трябва да се направи внимателна оценка на потенциалните ползи спрямо потенциалните рискове, преди да се комбинира това лечение с апиксабан.

В клинично проучване при възрастни пациенти с предсърдно мъждене, съпътстващата употреба на ацетилсалицилова киселина е повишила риска от масивно кървене при апиксабан от 1,8% на година до 3,4% на година и е увеличило риска от кървене при варфарин от 2,7% на година до 4,6% на година. В това клинично проучване е имало ограничена употреба (2,1%) на съпътстваща двойна антитромбоцитна терапия (вж. точка 5.1).

В клинично проучване са включени пациенти с предсърдно мъждене с ACS и/или подложени на PCI и планиран период на лечение с P2Y12 инхибитор, със или без ASA, и перорален антикоагулант (апиксабан или VKA) за 6 месеца. Съпътстващата употреба на ASA повишава риска от масивно по ISTH (Международно дружество по тромбоза и хемостаза, International Society on Thrombosis and Haemostasis) или CRNM (клинично значимо не-масивно) кървене при пациенти, лекувани с апиксабан, от 16,4% на година до 33,1% на година (вж. точка 5.1).

В клинично проучване при високорискови пациенти след остър коронарен синдром без предсърдно мъждене, характеризиращ се с многобройни сърдечни и несърдечни съпътстващи заболявания, които са получавали ацетилсалицилова киселина или комбинация от ацетилсалицилова киселина и клопидогрел, е съобщено за значително увеличен риск от масивно кървене по ISTH при апиксабан (5,13% на година), сравнено с плацебо (2,04% на година).

В проучване CV185325 не се съобщава за клинично важни събития на кървене при 12-те педиатрични пациенти, лекувани съпътстващо с апиксабан и $ASA \leq 165$ mg дневно.

Употреба на тромболитични средства за лечение на остър исхемичен инсулт

Има много ограничен опит с употребата на тромболитични средства за лечение на остър исхемичен инсулт при пациенти, на които е прилаган апиксабан (вж. точка 4.5).

Пациенти със сърдечно клапно протезиране

Безопасността и ефикасността на апиксабан не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране, със или без предсърдно мъждене. Поради тази причина употребата на апиксабан не се препоръчва при такива условия.

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти със сърдечни клапни протези и поради това употребата на апиксабан не се препоръчва.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs), включително апиксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройнопозитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.

Операция и инвазивни процедури

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 48 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с умерен или висок риск от кървене. Това включва интервенции, за които възможността от клинично значимо кървене не може да бъде изключена или за които рискът от кървене би бил неприемлив.

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 24 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с нисък риск от кървене. Това включва интервенции, за които всяко кървене, което се появява, се очаква да е минимално, некритично като локация или лесно контролируемо.

Ако операцията или инвазивните процедури не могат да бъдат отложени, трябва да се подходи с нужното внимание, като се вземе предвид повишения риск от кървене. Рискът от кървене трябва да бъде преценен спрямо спешността на интервенцията.

След инвазивната процедура или хирургична интервенция, лечението с апиксабан трябва да се възобнови веднага щом е възможно при условие, че клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза (за кардиоверзио вж. точка 4.2).

При пациентите, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене, лечението с апиксабан не е необходимо да се прекъсва (вж. точка 4.2, 4.3 и 4.5).

Временно спиране

Спирането на антикоагуланти, включително апиксабан, поради активно кървене, елективна хирургия или инвазивни процедури, поставя пациентите в повишен риск от тромбоза. Отклонения в терапията трябва да се избягват и, ако антикоагулацията с апиксабан трябва временно да бъде спряна по каквато и да е причина, лечението трябва да бъде възобновено веднага щом е възможно.

Спинална/епидурална анестезия или пункции

При прилагане на невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или при спинални/епидурални пункции пациентите, лекувани с антитромботични средства като

профилактика срещу тромбоемболични усложнения, са с повишен риск за развитие на епидурални или спинални хематоми, които биха могли да доведат до продължителна или постоянна парализа. Рискът от подобни събития може да е повишен при използването на трайни епидурални катетри в постоперативния период или при съпътстващото използване на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Епидуралният или интратекален катетър трябва да се отстрани най-малко 5 часа преди прилагане на първата доза аликсабан. Рискът може да бъде повишен и при травматично или неколккратно епидурално или спинално пункциране. Пациентите трябва да бъдат следени често за признаци и симптоми на неврологично увреждане (например изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция или дисфункция на пикочния мехур). Ако бъде забелязан неврологичен дефицит, се налага спешна диагностика и лечение. Преди невроаксиални интервенции лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациентите, лекувани с антикоагуланти, или при пациентите, на които предстои антикоагулантно лечение като антитромботична профилактика.

Липсва клиничен опит от употребата на аликсабан с трайни интратекални или епидурални катетри. Ако има такава нужда и въз основа на основните фармакокинетични характеристики на аликсабан, необходим е интервал от 20-30 часа (т.е. 2 x времето на полуживот) между последната доза аликсабан и отстраняването на катетъра и най-малко една доза трябва да бъде пропусната преди отстраняване на катетъра. Следващата доза аликсабан трябва да се приложи най-малко 5 часа след отстраняване на катетъра. Както при всички нови антикоагулантни лекарствени продукти, опитът с невроаксиална блокада е ограничен и затова се препоръчва особено повишено внимание при прилагане на аликсабан при наличие на невроаксиална блокада.

Липсват данни за времето на поставяне или отстраняване на невроаксиален катетър при педиатрични пациенти, докато получават аликсабан. В такива случаи прекратете аликсабан и обмислете приложение на краткочействащ парентерален антикоагулант.

Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, при които е необходимо извършване на тромболиза или белодробна емболектомия

Аликсабан не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или е възможно да бъдат подложени на тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на аликсабан не са установени при посочените клинични ситуации.

Пациенти с активно раково заболяване

Пациентите с активно раково заболяване може да имат висок риск от събития както на венозен тромбоемболизъм, така и на кървене. Когато аликсабан се обмисля за лечение на ДВТ или БЕ при пациенти с раково заболяване, трябва да се направи внимателна оценка на ползите спрямо рисковете (вж. също точка 4.3).

Пациенти с бъбречно увреждане

Възрастни пациенти

Ограничени клинични данни сочат, че плазмените концентрации на аликсабан са повишени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min), което може да доведе до повишен риск от кървене. За профилактика на ДВТ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), при лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ или БЕ (VTEt), е необходимо повишено внимание при употребата на аликсабан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) (вж. точка 4.2 и 5.2).

За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAf, пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) и пациенти със серумен креатинин

$\geq 1,5$ mg/dl (133 микромола/l) на възраст ≥ 80 години или с телесно тегло ≤ 60 kg трябва да се прилага по-ниската доза аписабан от 2,5 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

При пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или пациенти, подложени на диализа, липсва клиничен опит, поради което приемът на аписабан не се препоръчва (вж. точка 4.2 и 5.2).

Педиатрични пациенти

Педиатрични пациенти с тежко бъбречно увреждане не са проучвани и поради това не трябва да получават аписабан (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Напредналата възраст може да доведе до повишаване на риска от кръвоизливи (вж. точка 5.2).

Също така, едновременното прилагане на аписабан с ацетилсалицилова киселина при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с повишено внимание поради потенциално по-висок риск от кървене.

Телесно тегло

При възрастни ниското телесно тегло (< 60 kg) може да е свързано с повишен риск от кървене (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Аписабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Прилагането му не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Необходимо е прилагането му с повишено внимание при пациенти със леко или умерено чернодробно увреждане (Child Pugh A или B) (вж. точка 4.2 и 5.2).

Пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими ALT/AST >2 пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин $\geq 1,5$ пъти над горната граница на нормата не са били включени в клинични проучвания. Поради тази причина, аписабан трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 5.2). Преди започване на аписабан е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

Аписабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Взаимодействие с инхибитори както на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), така и на P-гликопротеин (P-gp)

Не се препоръчва употребата на аписабан при пациенти на съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, например азолови антимиотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеазни инхибитори (например ритонавир). Тези лекарствени продукти могат да повишат експозицията на аписабан 2 пъти (вж. точка 4.5) или повече при наличие на допълнителни фактори, които увеличават експозицията на аписабан (напр. тежко бъбречно увреждане).

Липсват клинични данни при педиатрични пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP 3A4 и P-gp (вж. точка 4.5).

Взаимодействие с индуктори на СУР3А4 и Р-гр

Съпътстващата употреба на апиксабан с мощни индуктори на СУР3А4 и Р-гр (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може да доведе до около 50% понижение в експозицията на апиксабан. В клинично изпитване при пациенти с предсърдно мъждене са наблюдавани намалена ефикасност и по-висок риск от кървене при едновременно приложение на апиксабан с мощни индуктори както на СУР3А4, така и на Р-гр, сравнено със самостоятелна употреба на апиксабан.

При пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на СУР3А4, така и на Р-гр, са приложими следните препоръки (вж. точка 4.5):

- за профилактика на ДВТ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става, за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан;
- за лечение на ДВТ и лечение на БЕ не трябва да се използва апиксабан, тъй като ефикасността му може да бъде компрометирана.

Липсват клинични данни при педиатрични пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни индуктори на СУР3А4 и Р-гр (вж. точка 4.5).

Операция на фрактура на тазобедрената кост

Апиксабан не е проучван в клинични проучвания при пациенти, подложени на операция на фрактура на тазобедрената кост, с цел установяване на неговата ефикасност и безопасност при тези пациенти. По тази причина неговата употреба не се препоръчва при тези пациенти.

Лабораторни показатели

Коагулационните показатели [например протромбиново време (PT), INR и активирано парциално тромбопластиново време (aPTT)] се повлияват според очакванията от механизма на действие на апиксабан. При очакваната терапевтична доза промените, наблюдавани в тези коагулационни показатели, са малки и във висока степен вариабилни (вж. точка 5.1).

Информация за помощните вещества

Еliquis съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на СУР3А4 и Р-гр

Едновременното приложение на апиксабан и кетоконазол (400 mg веднъж дневно) – мощен инхибитор както на СУР3А4, така и на Р-гр, води до двукратно увеличение на средната AUC на апиксабан и 1,6 пъти по-висока средна C_{max} на апиксабан.

Не се препоръчва прилагането на апиксабан при пациенти, които получават съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори едновременно на СУР3А4 и на Р-гр като азолови антимикотици (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир) (вж. точка 4.4).

Очаква се активните вещества, които не се считат за мощни инхибитори едновременно на СYP3A4 и P-gp (напр. амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин, верапамил), да увеличават в по-малка степен плазмената концентрация на апиксабан. Не се налага корекция на дозата на апиксабан, когато се прилага едновременно със средства, които не са мощни инхибитори на СYP3A4 и P-gp. Например дилтиазем (360 mg веднъж дневно), смятан за умерен инхибитор на СYP3A4 и слаб инхибитор на P-gp, води до 1,4 пъти по-висока средна AUC и 1,3 пъти по-висока C_{max} на апиксабан. Напроксен (500 mg еднократна доза) – инхибитор на P-gp, но не на СYP3A4, води до 1,5 пъти по-висока средна AUC и 1,6 пъти по-висока C_{max} на апиксабан. Кларитромицин (500 mg, два пъти дневно), инхибитор на P-gp и мощен инхибитор на СYP3A4, води до съответно 1,6 пъти и 1,3 пъти по-високи средни AUC и C_{max} на апиксабан.

Индуктори на СYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на апиксабан и мощния индуктор на СYP3A4 и P-gp, рифампицин, води до около 54% понижаване на средната AUC и 42% понижаване на средната C_{max} на апиксабан. Съпътстващата употреба на апиксабан с други мощни индуктори на СYP3A4 и P-gp (например фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на апиксабан. Не е необходимо да се прави корекция на дозата на апиксабан при съпътстващо лечение с такива лекарствени продукти, но все пак при пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на СYP3A4, така и на P-gp, е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става, за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAf и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

Апиксабан не се препоръчва за лечение на ДВТ и БЕ при пациенти, на които се провежда съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на СYP3A4, така и на P-gp, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти, инхибитори на тромбоцитната агрегация, SSRI/SNRI и НСПВС

Поради повишения риск от кървене, съпътстващото лечение с всеки друг антикоагулант е противопоказано, освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго, когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

При комбинирано приложение на еноксапарин (40 mg еднократна доза) и апиксабан (5 mg еднократна доза) е забелязан адитивен ефект върху анти-фактор Ха активността.

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно прилагане на апиксабан и ацетилсалицилова киселина 325 mg веднъж дневно.

При едновременно прилагане на апиксабан с клопидрогел (75 mg веднъж дневно) или с комбинацията от клопидрогел 75 mg и ацетилсалицилова киселина 162 mg веднъж дневно, или с празугрел (60 mg, последвани от 10 mg веднъж дневно) при изпитвания във фаза I, не е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене или допълнително инхибиране на тромбоцитната агрегация, в сравнение с прилагането на антитромбоцитни средства без апиксабан. Увеличенията в коагулационните тестове (PT, INR и aPTT) са консистентни с ефектите при самостоятелно приложение на апиксабан.

Приложението на напроксен (500 mg) – инхибитор на P-gp, води до 1,5 пъти и 1,6 пъти по-високи средни стойности, съответно на AUC и C_{max} на апиксабан. При апиксабан се наблюдава съответно повишение на стойностите при коагулационните тестове. Не са наблюдавани промени по отношение на ефекта на напроксен върху индуцираната от арахидоновата киселина

тромбоцитна агрегация и не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кръвене след съпътстващо приложение на апиксабан и напроксен.

Въпреки тези находки, е възможно при някои индивиди да се наблюдава по-ясно изразен фармакодинамичен отговор, когато антитромбоцитни средства се прилагат едновременно с апиксабан. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на апиксабан със SSRI/SNRI, НСПВС, ASA и/или P2Y12 инхибитори, тъй като тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кръвене (вж. точка 4.4).

Има ограничен опит при едновременното приложение с други инхибитори на тромбоцитната агрегация (като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, дипиридабол, декстран или сулфинпиразон) или тромболитични средства. Тъй като тези средства повишават риска от кръвене, едновременното приложение на тези лекарствени продукти с апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.4).

В проучване CV185325, не се съобщава за клинично важни събития на кръвене при 12-те педиатрични пациенти, лекувани съпътстващо с апиксабан и ASA \leq 165 mg дневно.

Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на апиксабан и атенолол или фамотидин. Едновременното приложение на апиксабан 10 mg с атенолол 100 mg не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на апиксабан. При едновременното приложение на двата лекарствени продукта, средните стойности на AUC и C_{max} на апиксабан са 15% и 18% по-ниски, отколкото при самостоятелното им приложение. Прилагането на апиксабан 10 mg с фамотидин 40 mg не показва ефект върху AUC или C_{max} на апиксабан.

Ефект на апиксабан върху други лекарствени продукти

Проучвания *in vitro* с апиксабан не показват инхибиращ ефект върху активността на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) и показват слаб инхибиращ ефект върху активността на CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) при концентрации, които са значимо по-големи от пиковите плазмени концентрации, наблюдавани при пациенти. Апиксабан не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 при концентрации до 20 μM . По тази причина не се очаква апиксабан да промени метаболитния клирънс на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които се метаболизират чрез тези ензими. Апиксабан не е значим инхибитор на P-гр.

При изпитвания със здрави доброволци, както е описано по-долу, апиксабан не повлиява значително фармакокинетиката на дигоксин, напроксен или атенолол.

Дигоксин

Едновременното приложение на апиксабан (20 mg веднъж дневно) и дигоксин (0,25 mg веднъж дневно) – субстрат на P-гр, не повлиява AUC или C_{max} на дигоксин. Ето защо апиксабан не инхибира P-гр медиацията на субстрата.

Напроксен

Едновременното приложение на еднократни дози апиксабан (10 mg) и напроксен (500 mg) – често използвано НСПВС, не показва никакъв ефект върху AUC или C_{max} на напроксен.

Атенолол

Едновременното приложение на еднократна доза апиксабан (10 mg) и атенолол (100 mg) – често използван бета-блокатор, не повлиява фармакокинетиката на атенолол.

Активен въглен

Приложението на активен въглен намалява експозицията на апиксабан (вж. точка 4.9).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия не са провеждани при педиатричната популация.

Предоставените по-горе данни за взаимодействия са получени при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се вземат предвид за педиатричната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на апиксабан при бременни жени. Проучванията с животни не показват директни или индиректни вредни ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на апиксабан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали апиксабан или негови метаболити се екскретират в кърмата при човек. Наличните данни при животни показват екскреция на апиксабан в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

Необходимо е да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/да не се започва лечение с апиксабан, като се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за майката.

Фертилитет

Изпитванията при животни с приложение на апиксабан, не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Eliquis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При възрастни безопасността на апиксабан е изследвана в условията на 7 клинични проучвания фаза III, в които са включени над 21 000 пациенти: над 5 000 пациенти в проучванията за VTEp, над 11 000 пациенти в проучванията за NVAf и над 4 000 пациенти в проучванията за лечение на VTE (VTEt), със средна обща експозиция съответно 20 дни, 1,7 години и 221 дни (вж. точка 5.1).

Чести нежелани реакции са кръвоизлив, контузия, епистаксис и хематом (вж. Таблица 3 относно профила и честотите на нежеланите реакции по показание).

В проучванията за VTEp общо 11% от пациентите, лекувани с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно, са получили нежелани реакции. Общата честота на нежеланите реакции, свързани с кървене при прием на апиксабан, е 10% в проучванията на апиксабан спрямо еноксапарин.

В проучванията за NVAf общата честота на нежеланите реакции, свързани с кървене при прием на апиксабан, е 24,3% в проучването на апиксабан спрямо варфарин и 9,6% в проучването на апиксабан спрямо ацетилсалицилова киселина. В проучването на апиксабан

спрямо варфарин честотата на масивните гастроинтестинални кръвоизливи по ISTH (включващи кървене от горния гастроинтестинален тракт, кървене от долния гастроинтестинален тракт и ректално кървене) при апиксабан е 0,76% на година. Честотата на масивно вътреочно кървене по ISTH при апиксабан е 0,18% на година.

В проучванията за VTEt общата честота на свързаните с кървене нежелани реакции при прием на апиксабан е 15,6% в проучването на апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин и 13,3% в проучването на апиксабан спрямо плацебо (вж. точка 5.1).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 показва нежеланите реакции, подредени по системо-органен клас и по честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) при възрастни за VTEp, NVAF и VTEt и при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години за VTEt и профилактика на рецидивиращ VTE.

Честотите на съобщените нежелани реакции в Таблица 3 за педиатрични пациенти са получени от проучване CV185325, в което те получават апиксабан за лечение на VTE и профилактика на рецидивиращ VTE.

Таблица 3: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Профилактика на VTE при възрастни пациенти, претърпели елективно ставно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращ и ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на VTE и профилактика на рецидивиращ VTE при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 години
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>				
Анемия	Чести	Чести	Чести	Чести
Тромбоцитопения	Нечести	Нечести	Чести	Чести
<i>Нарушения на имунната система</i>				
Свърхчувствителност, алергичен едем и анафилаксия	Редки	Нечести	Нечести	Чести [‡]
Сърбеж	Нечести	Нечести	Нечести*	Чести
Ангиоедем	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Мозъчен кръвоизлив [†]	С неизвестна честота	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на очите</i>				
Кръвоизлив в окото (включително конюнктивален кръвоизлив)	Редки	Чести	Нечести	С неизвестна честота

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, претърпели елективно ставно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращ и ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 години
<i>Съдови нарушения</i>				
Кръвоизлив, хематом	Чести	Чести	Чести	Чести
Хипотония (включително процедурна хипотония)	Нечести	Чести	Нечести	Чести
Интраабдоминален кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
Епистаксис	Нечести	Чести	Чести	Много чести
Хемоптиза	Редки	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Кръвоизлив в дихателните пътища	С неизвестна честота	Редки	Редки	С неизвестна честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Гадене	Чести	Чести	Чести	Чести
Гастроинтестинален кръвоизлив	Нечести	Чести	Чести	С неизвестна честота
Хемороидален кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Кръвоизлив в устата	С неизвестна честота	Нечести	Чести	С неизвестна честота
Хематохезия,	Нечести	Нечести	Нечести	Чести
Ректален кръвоизлив, гингивално кървене	Редки	Чести	Чести	Чести
Ретроперитонеален кръвоизлив	С неизвестна честота	Редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, претърпели елективно ставно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращ и ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 години
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>				
Отклонения в чернодробните функционални показатели, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта	Нечести	Нечести	Нечести	Чести
Повишена гама глутамил трансфераза,	Нечести	Чести	Чести	С неизвестна честота
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести	Нечести	Чести	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
Кожен обрив	С неизвестна честота	Нечести	Чести	Чести
Алопеция	Редки	Нечести	Нечести	Чести
Еритема мултиформе	С неизвестна честота	Много редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Кожен васкулит	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
Мускулна хеморагия	Редки	Редки	Нечести	С неизвестна честота
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
Хематурия	Нечести	Чести	Чести	Чести
Нефропатия, свързана с антикоагуланти	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
Абнормен вагинален кръвоизлив, урогенитален кръвоизлив	Нечести	Нечести	Чести	Много чести [§]

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, претърпели елективно ставно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращ и ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 години
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
Кървене на мястото на приложение	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Изследвания</i>				
Положителен резултат за окултна кръв	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>				
Контузия	Чести	Чести	Чести	Чести
Постпроцедурни кръвоизливи (включително постпроцедурен хематом, кръвоизлив от рана, хематом на мястото на пунктиране на кръвоносен съд и кръвоизлив на мястото на катетъра), раневи секрет, кръвоизлив на мястото на инцизия (включително хематом на мястото на инцизия), кръвоизлив при операция	Нечести	Нечести	Нечести	Чести
Травматичен кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота

* Не са наблюдавани случаи на генерализиран сърбеж в рамките на CV185057 (дългосрочна профилактика на ВТЕ)

† Терминът „мозъчен кръвоизлив“ обхваща всички интракраниални или интраспинални кръвоизливи (т.е.

хеморагичен инсулт или кръвоизлив в пуламена, церебрален, интравентрикуларен или субдурален кръвоизлив).

‡ Това включва анафилактична реакция, лекарствена свръхчувствителност и свръхчувствителност.

§ Включва обилно менструално кървене, интерменструално кървене и вагинално кървене.

Употребата на аписабан може да бъде свързана с повишен риск от окултно или явно кървене от тъкан или орган, което може да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта варират в зависимост от мястото и степента или продължителността на кървене (вж. точка 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността на апиксабан е изследвана в 1 клинично проучване фаза I и 3 клинични проучвания фаза II/III, включващи 970 пациенти. От тези пациенти, 568 пациенти получават една или повече дози апиксабан със средна обща експозиция съответно 1, 24, 331 и 80 дни (вж. точка 5.1). Пациентите получават коригирани според теглото дози апиксабан в лекарствена форма, подходяща за възрастта.

Като цяло, профилът на безопасност на апиксабан при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години е сходен с този при възрастни и по принцип е съпоставим в рамките на различните педиатрични възрастови групи.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при педиатрични пациенти са епистаксис и абнормно вагинално кървене (вж. Таблица 3 за профила на нежеланите реакции и честотите по показание).

При педиатрични пациенти, епистаксис (много чести), абнормно вагинално кървене (много чести), свръхчувствителност и анафилаксия (чести), пруритус (чести), хипотония (чести), хематохезия (чести), повишена аспартат аминотрансфераза (чести), алоpecia (чести) и постпроцедурно кървене (чести) се съобщават по-често в сравнение с възрастни пациенти, лекувани с апиксабан, но в същата категория по честота, както при педиатрични пациенти в рамото на стандартни грижи (СГ); единственото изключение е абнормното вагинално кървене, което се съобщава като често в рамото на СГ. При всички, с изключение на един случай, се съобщава за повишение на чернодробните трансминази при педиатрични пациенти, получаващи съпътстваща химиотерапия за подлежащо злокачествено заболяване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането на апиксабан може да доведе до повишен риск от кървене. В случай на хеморагични усложнения, лечението трябва да бъде прекратено и източникът на кървене да се установи. Трябва да се обмисли възможността за прилагане на подходящо лечение, например хирургична хемостаза, трансфузия на прясно замразена плазма или прилагането на неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха (вж. точка 4.4).

При контролирани клинични проучвания перорално приложеният апиксабан при здрави възрастни доброволци в дози до 50 mg дневно в продължение на 3 до 7 дни (25 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни или 50 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни) не води до клинично значими нежелани реакции.

При здрави възрастни индивиди приложението на активен въглен 2 и 6 часа след поглъщане на доза от 20 mg апиксабан намалява средната AUC на апиксабан съответно с 50% и 27% и няма ефект върху C_{max} . Когато апиксабан е приложен самостоятелно, средният полуживот на апиксабан намалява от 13,4 часа съответно на 5,3 часа и 4,9 часа при приложение на активен въглен 2 и 6 часа след апиксабан. Ето защо приложението на активен въглен може да е от полза за овладяване на предозиране или случайно поглъщане на апиксабан.

Хемодиализата понижава AUC на апиксабан с 14% при участници с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) при перорално приложение на единична доза

апиксабан 5 mg. По тази причина е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективен начин за овладяване на предозиране с апиксабан.

В случаите, когато е необходимо неутрализиране на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неовладяно кървене, е налично неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха (андексанет алфа) за възрастни (вж. точка 4.4). Може да се обсъди също прилагане на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Обратимостта на фармакодинамичните ефекти на апиксабан, показана чрез промени в теста за образуване на тромбин, е видна в края на инфузията и достига изходни стойности до 4 часа след началото на 30-минутна инфузия с 4-факторен PCC при здрави индивиди. Липсва обаче клиничен опит с употребата на продукти с 4-факторен PCC за спиране на кървенето при индивиди, приели апиксабан. Понастоящем липсва опит от употребата на рекомбинантен фактор VIIa при индивиди, лекувани с апиксабан. Рекомбинантен фактор VIIa може да се приложи повторно и дозата да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето.

При педиатрични пациенти не е установено специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа), антагонизиращо фармакодинамичния ефект на апиксабан (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). Може да се обмисли трансфузия на пряно замразена плазма или прилагането на PCC, или рекомбинантен фактор VIIa.

В случаи на масивно кървене, в зависимост от конкретните възможности, трябва да се вземе предвид консултация със специалист по коагулационни нарушения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF02

Механизъм на действие

Апиксабан е мощен перорален, обратим, директен и високо селективен инхибитор на активното място на фактор Ха. Той не се нуждае от антитромбин III за антитромботична активност. Апиксабан инхибира свободния и тромб-свързан фактор Ха и протромбиназната активност. Апиксабан няма директен ефект върху тромбоцитната агрегация, но индиректно инхибира тромбоцитната агрегация, индуцирана от тромбин. Като инхибира фактор Ха, апиксабан предотвратява формирането на тромбин и образуването на тромби. Предклинични проучвания на апиксабан при животински модели показват антитромботична ефикасност при профилактиката на артериална и венозна тромбоза при дози, които запазват хемостазата.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на апиксабан са отражение на механизма на действие (инхибиране на фактор Ха). В резултат на инхибирането на фактор Ха, апиксабан удължава коагулационните тестове като протромбиново време (PT), INR (международно нормализирано съотношение) и активираното парциално тромбопластиново време (aPTT). При възрастни промените, наблюдавани при тези коагулационни тестове при очакваната терапевтична доза, са малки и до голяма степен варират. Не се препоръчва използването им за оценка на фармакодинамичните ефекти на апиксабан. В теста за образуване на тромбин, апиксабан намалява ендогенния тромбинов потенциал – мярка за образуването на тромбин в човешка плазма.

Апиксабан показва също и анти-фактор Ха активност (АХА), както се вижда от понижението на фактор Ха ензимната активност с много от готовите анти-фактор Ха китове на пазара, като

обаче резултатите се различават при отделните китове. Данни от клинични проучвания при възрастни пациенти са налични само за хромогенния тест Rotachrom® Хепарин. Анти-фактор Ха активността показва тясна директна линейна връзка с плазмените концентрации на апиксабан, като достига максимални стойности по време на пиковите плазмени концентрации на апиксабан. Зависимостта между плазмените концентрации на апиксабан и анти-фактор Ха активността е приблизително линейна при широк дозов диапазон на апиксабан. Резултатите от проучвания на апиксабан при педиатрични пациенти сочат, че линейната връзка между концентрацията на апиксабан и АХА е съпоставима с документираната преди това връзка при възрастни. Това подкрепя документирания механизъм на действие на апиксабан като селективен инхибитор на FXa.

В Таблица 4 по-долу е показана предвидената експозиция и анти-фактор Ха активност в стационарно състояние за всяко от показанията при възрастни. При пациенти, приемащи апиксабан за профилактика на ВТЕ след протезиране на тазобедрена или на коленна става, резултатите показват флукутация между пиковите и най-ниските нива по-малка от 1,6 пъти. При пациенти с неклапно предсърдно мъждене, приемащи апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм, резултатите показват флукутация между пиковите и най-ниските нива по-малка от 1,7 пъти. При пациенти, приемащи апиксабан за лечение на ДВТ и БЕ или профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ, резултатите показват по-малка от 2,2-кратна флукутация между най-високите и най-ниските нива.

Таблица 4: Предвидена експозиция и анти-фактор Ха активност на апиксабан в стационарно състояние

	Апикс. C _{max} (ng/ml)	Апикс. C _{min} (ng/ml)	Макс. анти-фактор Ха активност на апикс. (IU/ml)	Мин. анти-фактор Ха активност на апикс. (IU/ml)
Медиана [5-и, 95-и перцентил]				
<i>Профилактика на ВТЕ: елективно протезиране на тазобедрена или на коленна става</i>				
2,5 mg два пъти дневно	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Профилактика на инсулт и системен емболизъм: NVAF</i>				
2,5 mg два пъти дневно*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg два пъти дневно	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)</i>				
2,5 mg два пъти дневно*	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg два пъти дневно	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg два пъти дневно	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Популация с коригирана доза въз основа на 2 от 3 критерия за намаляване на дозата в проучването ARISTOTLE.

Макар че при лечение с апиксабан няма необходимост от рутинно следене на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на анти-фактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, когато информацията относно експозицията на апиксабан може да помогне за взимането на информирани клинични решения, например при предозиране и спешна хирургична интервенция.

Педиатрична популация

В педиатричните проучвания на апиксабан е използван тестът STA® Liquid Anti-Ха apixaban. Резултатите от тези проучвания сочат, че линейната връзка между концентрацията на

апиксабан и анти-фактор Ха активността (АХА) е съпоставима с документираната преди това връзка при възрастни. Това подкрепя документирания механизъм на действие на апиксабан като селективен инхибитор на FXa.

В рамките на групата с тегло от 9 до ≥ 35 kg в проучване CV185155 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и максималната АХА е между 27,1 (22,2) ng/ml и 71,9 (17,3) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ 30,3 (22) ng/ml и 80,8 (16,8) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно.

В рамките на групата с тегло от 6 до ≥ 35 kg в проучване CV185362, средната геометрична (%CV) на минимална АХА и на максималната АХА е между 67,1 (30,2) ng/ml и 213 (41,7) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ 71,3 (61,3) ng/ml и 230 (39,5) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 5 mg два пъти дневно.

В рамките на групата с тегло от 6 до ≥ 35 kg в проучване CV185325 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и максималната АХА е между 47,1 (57,2) ng/ml и 146 (40,2) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ 50 (54,5) ng/ml и 144 (36,9) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 5 mg два пъти дневно.

Прогнозната експозиция в стационарно състояние и анти-фактор Ха активността за педиатричните проучвания предполагат, че флукуацията на концентрацията на апиксабан от пикова до най-ниска концентрация в стационарно състояние и на нивата на АХА са приблизително 3-кратни (мин., макс.: 2,65 – 3,22) в общата популация.

Клинична ефикасност и безопасност

Профилактика на ВТЕ (VTEp): елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става

Клиничната програма за апиксабан е създадена с цел да докаже ефикасността и безопасността на апиксабан за профилактика на ВТЕ в широк диапазон от възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената става или на коленната става. Общо 8 464 пациенти са рандомизирани в две основни, двойно-слепи, мултинационални проучвания, които сравняват апиксабан 2,5 mg прилаган перорално два пъти дневно (4 236 пациенти) и еноксапарин 40 mg веднъж дневно (4 228 пациенти). В общия брой влизат 1 262 пациенти (618 в групата на лечение с апиксабан) на 75 или повече години, 1 004 пациенти (499 в групата на апиксабан) с ниско телесно тегло (≤ 60 kg), 1 495 пациенти (743 в групата на апиксабан) с индекс на телесната маса ≥ 33 kg/m² и 415 пациенти (203 в групата на апиксабан) с умерено бъбречно увреждане.

Проучването ADVANCE-3 включва 5 407 пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената става, а проучването ADVANCE-2 включва 3 057 пациенти, подложени на елективно протезиране на коленната става. Пациентите получават или апиксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно, или еноксапарин 40 mg подкожно веднъж дневно. Първата доза апиксабан се дава 12 до 24 часа след операцията, докато приложението на еноксапарин започва 9 до 15 часа преди операцията. Както апиксабан, така и еноксапарин са давани в продължение на 32-38 дни в рамките на проучването ADVANCE-3 и 10-14 дни в рамките на проучването ADVANCE-2.

Въз основа на данните от анамнезата на проучваната популация в ADVANCE-3 и ADVANCE-2 (8 464 пациенти), 46% са имали хипертония, 10% - хиперлипидемия, 9% - диабет и 8% - коронарна артериална болест.

Апиксабан показва намаление със статистическо превъзходство по отношение на първичната крайна точка, която е съставена от общия брой на всички случаи на ВТЕ/обща смъртност, както

и по отношение на крайната точка Масивен ВТЕ, съставена от проксимална ДВТ, нефатален БЕ и свързани с ВТЕ смъртни случаи, в сравнение с еноксапарин, както при елективно протезиране на тазобедрената става, така и при протезиране на коленната става (вж. Таблица 5).

Таблица 5: Резултати за ефикасност от пилотни проучвания фаза III

Проучване	ADVANCE-3 (тазобедрена става)			ADVANCE-2 (коленна става)		
	Апиксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно 35 ± 3 дни	Еноксапарин 40 mg подкожно веднъж дневно 35 ± 3 дни	р-стойност	Апиксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно 12 ± 2 дни	Еноксапарин 40 mg подкожно веднъж дневно 12 ± 2 дни	р-стойност
Общ брой случаи с ВТЕ/обща смъртност						
Брой на събитията/пациенти	27/1 949 1,39%	74/1 917 3,86%	<0,000 1	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Честота на събитията				0,62 (0,51; 0,74)		
Относителен риск 95% доверителен интервал	0,36 (0,22; 0,54)					
Сериозни ВТЕ						
Брой на събитията/пациенти	10/2 199 0,45%	25/2 195 1,14%	0,0107	13/1 195 1,09%	26/1 199 2,17%	0,0373
Честота на събитията				0,50 (0,26; 0,97)		
Относителен риск 95% доверителен интервал	0,40 (0,15; 0,80)					

Крайните точки за безопасност за масивно кървене, съставени от масивно и CRNM кървене, и всички случаи на кървене, показват подобна честота при пациенти, лекувани с апиксабан 2,5 mg спрямо еноксапарин 40 mg (вж. Таблица 6). Всички критерии за кървене включват и кървене от мястото на хирургичната интервенция.

Таблица 6: Резултати за кървене от пилотни проучвания фаза III*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Апиксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно 35 ± 3 дни	Еноксапарин 40 mg подкожно един път дневно 35 ± 3 дни	Апиксабан 2,5 mg перорално два пъти дневно 12 ± 2 дни	Еноксапарин 40 mg подкожно един път дневно 12 ± 2 дни
Брой на всички лекувани	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Период на лечение¹				
Масивно	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Фатално	0	0	0	0
Масивно + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Всякакво	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Постоперативен период на лечение²				
Масивно	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Фатално	0	0	0	0
Масивно + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)

Всякакво	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)
----------	------------	-------------	-----------	------------

*Всички критерии за кървене включват и кървене от мястото на хирургичната интервенция.

¹Включва събития, настъпили след първата доза еноксапарин (предоперативно)

²Включва събития, настъпили след първата доза апиксабан (следоперативно)

Общата честота на нежелани реакции като кървене, анемия и отклонения в трансаминазите (например нивата на ALT) е числено по-ниска при пациенти на апиксабан, в сравнение с тези на еноксапарин, при проучванията фаза II и фаза III при елективно протезиране на тазобедрената и на коленната става.

В проучването при операция за протезиране на коленна става по време на планирания период на лечение, в рамото на апиксабан са диагностицирани 4 случая на БЕ, а в групата на еноксапарин – нито един случай. Не може да се даде обяснение за по-големия брой на БЕ.

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF)

Общо 23 799 възрастни пациенти са рандомизирани в клиничната програма (ARISTOTLE: апиксабан спрямо варфарин, AVERROES: апиксабан спрямо ASA), включващо 11 927 рандомизирани на апиксабан. Дизайнът на програмата цели да се демонстрира ефикасността и безопасността на апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) и един или повече допълнителни рискови фактора, като:

- предходен инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА)
- възраст ≥ 75 години
- хипертония
- захарен диабет
- симптоматична сърдечна недостатъчност (Клас по NYHA \geq II)

Проучване ARISTOTLE

В проучването ARISTOTLE общо 18 201 възрастни пациенти са рандомизирани на двойно-сляпа терапия с апиксабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти [4,7%], вж. точка 4.2) или варфарин (целеви INR обхват 2,0-3,0), и пациентите са експонирани на изпитваното активно вещество за период от средно 20 месеца. Средната възраст е 69,1 години, средният CHADS₂ скор е 2,1 и 18,9% от пациентите имат предходен инсулт или ТИА.

В проучването апиксабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за превенция на инсулт (хеморагичен или исхемичен) и системен емболизъм (вж. Таблица 7), сравнено с варфарин.

Таблица 7: Резултати по отношение на ефикасността при пациенти с предсърдно мъждене в проучването ARISTOTLE

	Апиксабан N=9 120 n (%/год.)	Варфарин N=9 081 n (%/год.)	Коефициент на риск (95% ДИ)	р- стойност
Инсулт или системен емболизъм	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Инсулт				
Исхемичен или неопределен	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Хеморагичен	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Системен емболизъм	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

За пациентите, рандомизирани на варфарин, медианата на процента от време в терапевтичен диапазон (TTR) (INR 2-3) е 66%.

Апиксабан показва намаляване на инсулта и системния емболизъм, сравнено с варфарин, при различните нива на TTR в отделните изследователски центрове; в най-високия квантил на TTR според изследователския център, коефициентът на риск на апиксабан спрямо варфарин е 0,73 (95% ДИ, 0,38; 1,40).

Ключовите вторични крайни точки за масивно кървене и смърт по всякаква причина са тествани в предварително определена стратегия за йерархично тестване, за да се контролира общата тип 1 грешка в проучването. Статистически значимо превъзходство също е постигнато в ключовите вторични крайни точки, както за масивно кървене, така и за смърт по всякаква причина (вж. Таблица 8). С подобряване на проследяването на INR намаляват наблюдаваните ползи от апиксабан, сравнен с варфарин, по отношение на смърт по всякаква причина.

Таблица 8: Вторични крайни точки при пациенти с предсърдно мъждене в проучването ARISTOTLE

	Апиксабан N = 9 088 n (%/година)	Варфарин N = 9 052 n (%/година)	Коефициент на риск (95% ДИ)	р- стойност
Резултати по отношение на кървене				
Масивно*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Фатално	10 (0,06)	37 (0,24)		
Вътрече- репно	52 (0,33)	122 (0,80)		
Масивно + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Всякакво	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Други крайни точки				
Обща смъртност	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Миокарден инфаркт	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Масивно кървене, определено съгласно критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостоза (ISTH).

† Клинично значимо не-масивно

Общата честота на прекратяване поради нежелани реакции е 1,8% за апиксабан и 2,6% за варфарин в проучването ARISTOTLE.

Резултатите по отношение на ефикасността за предварително определените подгрупи, включващи CHADS₂ скор, възраст, телесно тегло, пол, статус на бъбречната функция, предходен инсулт или ТИА и диабет, съответстват на първичните резултати за ефикасност на общата популация, проучена в изпитването.

Честотата на масивно гастроинтестинално кървене по ISTH (включително кървене от горния гастроинтестинален тракт, долния гастроинтестинален тракт и ректално кървене) е 0,76% на година с апиксабан и 0,86% на година с варфарин.

Резултатите по отношение на масивно кървене за предварително определените подгрупи, включващи CHADS₂ скор, възраст, телесно тегло, пол, статус на бъбречната функция, предходен инсулт или ТИА и диабет, съответстват на резултати за общата популация, проучена в изпитването.

Проучване AVERROES

В проучването AVERROES общо 5 598 възрастни пациенти, сметени от изследователите за неподходящи за VKA, са рандомизирани на лечение с апиксабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти [6,4%], вж. точка 4.2) или ацетилсалицилова киселина. Ацетилсалицилова киселина е давана като еднократна дневна доза от 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), или 324 mg (6,6%) по преценка на изследователя. Пациентите са експонирани на изпитваното активно вещество за период от средно 14 месеца. Средната възраст е 69,9 години, средният CHADS₂ скор е 2,0 и 13,6% от пациентите имат предходен инсулт или ТИА.

Честите причини за липса на показания за VKA терапията в проучването AVERROES включват невъзможност/малка вероятност да се постигнат стойности на INR в рамките на изисканите интервали (42,6%), пациентът отказва лечение с VKA (37,4%), CHADS₂ скор = 1 и лекарят не е препоръчал лечение с VKA (21,3%), не може да се разчита, че пациентът ще се придържа към указанията за лекарствения продукт VKA (15,0%), и трудност/очаквана трудност при свързване с пациента в случай на спешна промяна в дозата (11,7%).

AVERROES е прекратено по-рано въз основа на препоръка от независимия Комитет за проследяване на данните, поради ясно доказателство за намаляване на инсулта и системния емболизъм с приемлив профил на безопасност.

Общият резултат за прекратяване поради нежелани реакции е 1,5% за апиксабан и 1,3% за ацетилсалицилова киселина в проучването AVERROES.

В проучването апиксабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за превенция на инсулт (хеморагичен, исхемичен или с неопределен произход) или системен емболизъм (вж. Таблица 9), сравнено с ацетилсалицилова киселина.

Таблица 9: Ключови резултати по отношение на ефикасността при пациенти с предсърдно мъждене в проучването AVERROES

	Апиксабан N = 2 807 n (%/год.)	Ацетилсалицилова киселина N = 2 791 n (%/год.)	Коефициент на риск (95% ДИ)	p-стой- ност
Инсулт или системен емболизъм *	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,000 1
Инсулт				
Исхемичен или неопределен	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Хеморагичен	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Системен емболизъм	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Инсулт, системен емболизъм, МИ, или съдова смърт*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Миокарден инфаркт	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Съдова смърт	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Обща смъртност†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* оценено чрез стратегия за последователно тестване, разработена да контролира общата тип I грешка в проучването

† вторична крайна точка

Няма статистически значима разлика в честотата на масивно кървене между апиксабан и ацетилсалицилова киселина (вж. Таблица 10).

Таблица 10: Събития на кървене при пациенти с предсърдно мъждене в проучването AVERROES

	Апиксабан N = 2 798 n(%/година)	Ацетилсалици лова киселина N = 2 780 n (%/година)	Коефициент на риск (95% ДИ)	р- стой- ност
Масивно*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Фатално, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Вътречерепно, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Масивно + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Всякакво	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Масивно кървене, определено съгласно критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (ISTH).

† Clinically relevant non-major – Клинично значимо не-масивно кървене

Пациенти с NVAF с ACS и/или подложени на PCI

В AUGUSTUS, открито, рандомизирано, контролирано проучване с 2 по 2 факторен дизайн, са включени 4 614 възрастни пациенти с NVAF, които са с ACS (43%) и/или са подложени на PCI (56%). Всички пациенти получават основно лечение с P2Y12 инхибитор (клопидогрел: 90,3%), предписан съгласно стандартните грижи.

Пациентите са рандомизирани до 14 дни след ACS и/или PCI да получават апиксабан 5 mg два пъти дневно (2,5 mg два пъти дневно, ако са изпълнени два или повече от критериите за намаляване на дозата; 4,2% получават по-ниска доза) или VKA, както и ASA (81 mg веднъж дневно) или плацебо. Средната възраст е 69,9 години, 94% от рандомизираните пациенти имат CHA₂DS₂-VASc скор >2 и 47% имат HAS-BLED скор >3. За пациентите, рандомизирани на VKA, процентът от време в терапевтичен интервал (TTR) (INR 2-3) е 56%, като 32% от времето е под TTR, а 12% – над TTR.

Първичната цел на AUGUSTUS е да оцени безопасността, като първичната крайна точка е масивно по ISTH или CRNM кървене. При сравнението на апиксабан спрямо VKA, първичната крайна точка за безопасност масивно по ISTH или CRNM кървене на месец 6 се наблюдава съответно при 241 (10,5%) и 332 (14,7%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA (HR=0,69, 95% CI: 0,58, 0,82; 2-странна p<0,0001 за не по-малка ефикасност и p<0,0001 за превъзходство). За VKA, допълнителните анализи с използване на подгрупи по TTR показват, че най-високата честота на кървене се свързва с най-ниския квартил на TTR. Честотата на кървене е сходна между апиксабан и най-високия квартил на TTR.

При сравнението на ASA спрямо плацебо, първичната крайна точка за безопасност масивно по ISTH или CRNM кървене на месец 6 се наблюдава съответно при 367 (16,1%) и 204 (9,0%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; двустранна p<0,0001).

По-конкретно при пациентите, лекувани с апиксабан, масивно или CRNM кървене се наблюдава съответно при 157 (13,7%) и 84 (7,4%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо. При пациентите, лекувани с VKA, масивно или CRNM кървене се наблюдава съответно при 208 (18,5%) и 122 (10,8%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо.

Други ефекти на лечението са оценени като вторична цел на проучването със съставни крайни точки.

При сравнението на апиксабан спрямо VKA, комбинираната крайна точка от смърт или рехоспитализация се наблюдава съответно при 541 (23,5%) и 632 (27,4%) пациенти в рамото на

апиксабан и в рамото на VKA. Комбинираната крайна точка от смърт или исхемично събитие (инсулт, инфаркт на миокарда, тромбоза на стент или спешна реваскуларизация) се наблюдава съответно при 170 (7,4%) и 182 (7,9%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA. При сравнението на ASA спрямо плацебо, комбинираната крайна точка от смърт или рехоспитализация се наблюдава съответно при 604 (26,2%) и 569 (24,7%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо. Комбинираната крайна точка от смърт или исхемично събитие (инсулт, инфаркт на миокарда, тромбоза на стент или спешна реваскуларизация) се наблюдава съответно при 163 (7,1%) и 189 (8,2%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо.

Пациенти, подложени на кардиоверзио

EMANATE, открито, многоцентрово проучване, включва 1 500 възрастни пациенти, които не са приемали перорални антикоагуланти, или са започнали лечение преди по-малко от 48 часа и са планирани за кардиоверзио за NVAF. Пациентите са рандомизирани 1:1 на апиксабан или хепарин и/или VKA за профилактика на сърдечносъдови събития. Електрическо и/или фармакологично кардиоверзио е проведено след поне 5 дози от 5 mg два пъти дневно апиксабан (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти (вж. точка 4.2)) или поне 2 часа след натоварваща доза от 10 mg (или 5 mg натоварваща доза при избрани пациенти (вж. точка 4.2)), ако е необходимо по-ранно кардиоверзио. В групата на апиксабан, 342 пациенти получават натоварваща доза (331 получават доза от 10 mg и 11 пациенти получават доза от 5 mg).

В групата на апиксабан (n = 753) не настъпват инсулти (0%), а в групата на хепарин и/или VKA (n = 747; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64) настъпват 6 (0,80%) инсулта. Смърт по всякаква причина се наблюдава при 2 пациенти (0,27%) в групата на апиксабан и 1 пациент (0,13%) в групата на хепарин и/или VKA. Не са докладвани събития на системен емболизъм.

Събития на масивно кървене и CRNM се наблюдават съответно при 3 (0,41%) и 11 (1,50%) пациенти в групата на апиксабан в сравнение с 6 (0,83%) и 13 (1,80%) пациенти в групата на хепарин и/или VKA.

Това експлораторно проучване показва сравнима ефикасност и безопасност между терапевтичните групи на апиксабан и хепарин и/или VKA в условията на кардиоверзио.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)

Дизайнът на клиничната програма при възрастни (AMPLIFY: апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин, AMPLIFY-EXT: апиксабан спрямо плацебо) има за цел да докаже ефикасността и безопасността на апиксабан за лечение на ДВТ и/или БЕ (AMPLIFY) и на продължението на терапията за профилактика на рецидивиращи ДВТ и/или БЕ след завършване на 6 до 12-месечен курс на антикоагулантно лечение на ДВТ и/или БЕ (AMPLIFY-EXT). И двете проучвания са рандомизирани, паралелногрупови, двойнослепи, мултинационални изпитвания при пациенти със симптоматична проксимална ДВТ или симптоматичен БЕ. Всички критерии за оценка на безопасността и ефикасността са били преценявани от независима заслепена комисия.

Проучване AMPLIFY

В проучването AMPLIFY са рандомизирани общо 5 395 възрастни пациенти на лечение с апиксабан 10 mg два пъти дневно перорално в продължение на 7 дни, последвано от апиксабан 5 mg два пъти дневно перорално в продължение на 6 месеца, или еноксапарин 1 mg/kg два пъти дневно подкожно за минимум 5 дни (до INR \geq 2) и варфарин (таргетен интервал на INR стойности от 2,0-3,0) перорално в продължение на 6 месеца.

Средната възраст е 56,9 години и 89,8% от рандомизираните пациенти са имали непровокирани събития на ВТЕ.

При рандомизираните на варфарин пациенти, средната процентна стойност на времето в терапевтичния интервал (INR 2,0-3,0) е била 60,9. Апиксабан показва намаляване на рецидивите на симптоматичен ВТЕ или свързаната с ВТЕ смъртност при различни нива на

TTR в отделните изследователски центрове; в най-високия квантил на TTR според изследователския център, относителният риск при аписабан спрямо еноксапарин/варфарин е бил 0,79 (95% ДИ, 0,39, 1,61).

При това проучване е установено, че аписабан има не по-малка ефикасност от еноксапарин/варфарин в комбинираната първична крайна точка за случаите, преценени като рецидивиращ симптоматичен ВТЕ (нефатална ДВТ или нефатален БЕ) или ВТЕ-свързана смъртност (вж. Таблица 11).

Таблица 11: Резултати за ефикасност в проучването AMPLIFY

	Аписабан N=2 609 n (%)	Еноксапарин/ Варфарин N=2 635 n (%)	Относителен риск (95% ДИ)
ВТЕ или свързана с ВТЕ смъртност	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
ДВТ	20 (0,7)	33 (1,2)	
БЕ	27 (1,0)	23 (0,9)	
свързана с ВТЕ смъртност	12 (0,4)	15 (0,6)	
ВТЕ или обща смъртност	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ВТЕ или сърдечно-съдова смъртност	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ВТЕ, свързана с ВТЕ смъртност или масивен кръвоизлив	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Не по-малка ефикасност в сравнение с еноксапарин/варфарин (p-стойност < 0,0001)

Ефикасността на аписабан при начално лечение на ВТЕ е била сходна при пациентите, лекувани за БЕ [относителен риск 0,9; 95% ДИ (0,5; 1,6)] или за ДВТ [относителен риск 0,8; 95% ДИ (0,5; 1,3)]. Ефикасността при различните подгрупи, включващи възраст, пол, индекс на телесната маса (ВМІ), бъбречна функция, индекс за разпространение на БЕ, местоположение на тромба при ДВТ и предшестваща употреба на интравенозен хепарин, по правило е била сходна.

Първичната крайна точка за безопасност е била масивен кръвоизлив. В проучването аписабан статистически превъзхожда еноксапарин/варфарин по отношение на първичната крайна точка за безопасност [относителен риск 0,31, 95% доверителен интервал (0,17; 0,55), P-стойност <0,0001] (вж. Таблица 12).

Таблица 12: Резултати за кръвоизлив в проучването AMPLIFY

	Аписабан N=2 676 n (%)	Еноксапарин/ Варфарин N=2 689 n (%)	Относителен риск (95% ДИ)
Масивен	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Масивен + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Малък	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Всякакъв	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Случаите, преценените като масивен кръвоизлив и CRNM кръвоизлив във всяка анатомична зона, са били по правило по-малко в групата на апиксабан в сравнение с групата на еноксапарин/варфарин. Случаите, преценени като масивен кръвоизлив по ISTH от гастроинтестиналния тракт, са настъпили при 6 (0,2%) лекувани с апиксабан пациенти и при 17 (0,6%) лекувани с еноксапарин/варфарин пациенти.

Проучване AMPLIFY-EXT

В проучването AMPLIFY-EXT са рандомизирани общо 2 482 възрастни пациенти на лечение с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно перорално, апиксабан 5 mg два пъти дневно перорално или с плацебо в продължение на 12 месеца след завършване на 6 до 12-месечен начален курс на антикоагулантно лечение. От тях, 836 пациенти (33,7%) са участвали в проучването AMPLIFY преди да бъдат включени в проучването AMPLIFY-EXT.

Средната възраст е била 56,7 години и 91,7% от рандомизираните пациенти са имали непровокирани събития на ВТЕ.

В това проучване и двете дози апиксабан превъзхождат статистически плацебо по отношение на първичната крайна точка симптоматичен рецидивиращ ВТЕ (нефатална ДВТ или нефатален БЕ) или обща смъртност (вж. Таблица 13).

Таблица 13: Резултати за ефикасност в проучването AMPLIFY-EXT

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо (N=829)	Относителен риск (95% ДИ)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо	Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо
	n (%)				
Рецидивиращ ВТЕ или обща смъртност	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
ДВТ*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
БЕ*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Обща смъртност	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Рецидивиращ ВТЕ или свързана с ВТЕ смъртност	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Рецидивиращ ВТЕ или сърдечно-съдова смъртност	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Нефатална ДВТ [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Нефатален БЕ [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо (N=829)	Относителен риск (95% ДИ)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо	Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо
ВТЕ- свързана смъртност	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

‡ р-стойност < 0,0001

* При пациенти с повече от едно събитие, допринасящо за съставната крайна точка, се съобщава само първото събитие (напр. ако участникът развие първо ДВТ, а после получи БЕ, се съобщава само за ДВТ)

† Отделните участници може да имат повече от едно събитие и да са представени в двете класификации

Ефикасността на апиксабан за профилактика на рецидивиращи ВТЕ се поддържа при всички подгрупи, включително по възраст, пол, индекс на телесна маса и бъбречна функция.

Първичната крайна точка за безопасност е масивен кръвоизлив по време на лечение. В това проучване честотата на масивните кръвоизливи и за двете дози на апиксабан не е показала статистически различия в сравнение с плацебо. Не е имало статистически значими разлики по отношение на честотата на масивните + CRNM, малките кръвоизливи и всякакви кръвоизливи между групите на лечение с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно и тези с плацебо (вж. Таблица 14).

Таблица 14: Резултати за кръвоизлив в проучването AMPLIFY-EXT

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо (N=826)	Относителен риск (95% ДИ)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)		Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо	Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо
		n (%)			
Масивен	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Масивен + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Малък	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Всякакъв	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Случаите, преценени като масивен по ISTH гастроинтестинален кръвоизлив, са настъпили при 1 (0,1%) лекуван с апиксабан пациент на доза 5 mg два пъти дневно, при нито един пациент на доза 2,5 mg два пъти дневно и при 1 (0,1%) пациент на плацебо.

Педиатрична популация

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години

Проучване CV185325 е рандомизирано, активно-контролирано, открито, многоцентрово проучване на апиксабан за лечение на ВТЕ при педиатрични пациенти. Това дескриптивно проучване на ефикасността и безопасността включва 217 педиатрични пациенти; при които се налага антикоагулантно лечение за ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ; 137 пациенти във възрастова група 1 (12 до < 18 години), 44 пациенти във възрастова група 2 (2 до < 12 години), 32 пациенти във възрастова група 3 (28 дни до < 2 години) и 4 пациенти във

възрастова група 4 (от раждане до < 28 дни). Индексът на ВТЕ е потвърден, както чрез образна диагностика, така и чрез независима оценка. Преди рандомизирането пациентите са лекувани със стандартна антикоагулантна терапия за период до 14 дни (средната (SD) продължителност на лечението със стандартна антикоагулантна терапия преди започване на лекарството по проучването е 4,8 (2,5) дни, а 92,3% от пациентите започват ≤ 7 дни). Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 на подходяща за възрастта лекарствена форма на апиксабан (дозите са коригирани за еквивалентна на теглото натоварваща доза при възрастни - 10 mg два пъти дневно за 7 дни, последвано от 5 mg два пъти дневно) или СГ. При пациентите на възраст от 2 до < 18 години СГ се състоят от нискомолекулен хепарин (LMWH), нефракциониран хепарин (UFH) или антагонисти на витамин К (VKA). Стандартните грижи при пациентите на възраст от 28 дни до < 2 години са ограничени до хепарин (UFH или LMWH). Основната фаза на лечение продължава от 42 до 84 дни при пациентите на възраст < 2 години и 84 дни при пациентите на възраст > 2 години. Пациентите на възраст от 28 дни до < 18 години, които са рандомизирани да получават апиксабан, имат възможност да продължат лечението с апиксабан за 6 до 12 допълнителни седмици във фазата на продължението.

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от всички потвърдени чрез образно изследване и потвърдени симптоматични и асимптоматични случаи на рецидивиращ ВТЕ, както и смърт, свързана с ВТЕ. В нито една от групите на лечение няма пациент със смърт, свързана с ВТЕ. Общо 4 (2,8%) пациенти в групата на апиксабан и 2 (2,8%) пациенти в групата на СГ имат най-малко 1 случай на потвърдено симптоматично или асимптоматично събитие на рецидивиращ ВТЕ.

Медианата на продължителността на експозицията при 143 лекувани пациенти в рамото на апиксабан е 84,0 дни. Експозицията превишава 84 дни при 67 (46,9%) пациенти. Първичната крайна точка за безопасност, съставна от масивно и CRNM кървене, е наблюдавана при 2 (1,4%) пациенти на апиксабан спрямо 1 (1,4%) пациент на стандартни грижи с RR 0,99 (95% CI 0,1;10,8). Във всички случаи, това се отнася за CRNM кървене. Малко кървене се съобщава при 51 (35,7%) пациенти в групата на апиксабан и 21 (29,6%) пациенти в групата на СГ с RR 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Масивно кървене се определя като кървене, което отговаря на един или повече от следните критерии: а (i) летално кървене; ii) клинично изявено кървене, свързано с намаляване на Hgb с най-малко 20 g/l (2 g/dl) за период от 24 часа; (iii) кървене, което е ретроперитонеално, белодробно, вътречерепно или по друг начин засяга централната нервна система; и (iv) кървене, което налага хирургическа интервенция в условия на операция (включително интервенционална радиология).

CRNM кървене се дефинира като кървене, което удовлетворява едно или и двете от следните: (i) изявено кървене, за което се прилага кръвен продукт и което не се дължи пряко на подлежащо медицинско заболяване на участника и (ii) кървене, което налага медицинска или хирургическа намеса за възстановяване на хемостазата, в условия, различни от тези на операция.

Малко кървене се определя като всяко изявено кървене или кървене на база макроскопски данни, което не отговаря на горните критерии нито за масивно кървене, нито за клинично значимо, немасивно кървене. Менструалното кървене е класифицирано като малко кървене, а не като клинично значимо немасивно.

При 53 пациенти, които влизат във фазата на продължение и са лекувани с апиксабан, не се съобщава за събития на симптоматичен и асимптоматичен рецидивиращ ВТЕ или свързана с ВТЕ смърт. Нито един от пациентите във фазата на продължението няма събитие, оценено като

масивно или CRNM кървене. Осем (8/53; 15,1%) пациенти във фазата на продължението получават малко кървене.

Има 3 смъртни случая в групата на апиксабан и 1 смъртен случай в групата на СГ, като всичките са оценени от изследователя като несвързани с лечението. Нито един от смъртните случаи не се дължи на ВТЕ или събитие на кървене според оценката, извършена от независима комисия за оценка на събитията.

Базата данни за безопасност на апиксабан при педиатрични пациенти е базирана на проучване CV185325 за лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ, допълнена от проучване PREVAPIX-ALL и проучване SAXOPHONE за първична профилактика на ВТЕ и проучване с единична доза CV185118. То включва 970 педиатрични пациенти, като 568 от тях получават апиксабан.

Няма одобрено педиатрично показание за първична профилактика на ВТЕ.

Профилактика на ВТЕ при педиатрични пациенти с остра лимфобластна левкемия или лимфобластен лимфом (ОЛЛ, ЛЛ)

В проучването PREVAPIX-ALL общо 512 пациенти на възраст от ≥ 1 до < 18 години с новодиагностицирани ОЛЛ или ЛЛ, получаващи индукционна химиотерапия, включително аспарагиназа чрез имплантирано устройство за централен венозен достъп, са рандомизирани 1:1 в открито изпитване да получават тромбoproфилактика с апиксабан или стандартни грижи (без системна антикоагулация). Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи 2,5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 15). Апиксабан се предлага като таблетка от 2,5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Медианата на продължителността на експозицията в рамото с апиксабан е 25 дни.

Таблица 15: Дозировка на апиксабан в проучването PREVAPIX-ALL

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до $< 10,5$ kg	0,5 mg два пъти дневно
10,5 до < 18 kg	1 mg два пъти дневно
18 до < 25 kg	1,5 mg два пъти дневно
25 до < 35 kg	2 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	2,5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от потвърдена симптоматична и асимптоматична нелетална дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, церебрална венозна синусова тромбоза и смърт, свързана с венозен тромбоемболизъм. Честотата на първичната крайна точка за ефикасност е 31 (12,1%) в рамото на апиксабан спрямо 45 (17,6%) в рамото на стандартни грижи. Намалването на относителния риск не достига значимост.

Крайните точки за безопасност са потвърдени по критериите на ISTH. Първичната крайна точка за безопасност - масивно кървене, настъпва при 0,8% от пациентите във всяко терапевтично рамо. CRNM кървене настъпва при 11 пациенти (4,3%) в рамото на апиксабан и при 3 пациенти (1,2%) в рамото на стандартни грижи. Най-честото събитие на CRNM кървене, допринасящо за разлика в лечението, е лек до умерен по интензитет епистаксис. Събития на малък кръвоизлив настъпват при 37 пациенти в рамото на апиксабан (14,5%) и при 20 пациенти (7,8%) в рамото на стандартни грижи.

Профилактика на тромбоемболизъм (ТЕ) при педиатрични пациенти с вродено или придобито сърдечно заболяване

SAXOPHONE е рандомизирано 2:1, открито, многоцентрово, сравнително проучване при пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години с вродено или придобито сърдечно заболяване, при които е необходима антикоагулация. Пациентите получават или апиксабан, или стандартни грижи за тромбoproфилактика с антагонист на витамин К или хепарин с ниско молекулно тегло. Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи доза 5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 16). Апиксабан се предлага като таблетка от 5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Средната продължителност на експозицията в рамките с апиксабан е 331 дни.

Таблица 16: Дозировка на апиксабан в проучването SAXOPHONE

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до < 9 kg	1 mg два пъти дневно
9 до < 12 kg	1,5 mg два пъти дневно
12 до < 18 kg	2 mg два пъти дневно
18 до < 25 kg	3 mg два пъти дневно
25 до < 35 kg	4 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за безопасност, съставена от потвърдено, дефинирано според ISTH масивно и CRNM кървене, настъпва при 1 (0,8%) от 126 пациенти в рамките на апиксабан и при 3 (4,8%) от 62 пациенти в рамките на стандартни грижи. Вторичната крайна точка за безопасност на оценено, масивно, CRNM кървене и всички събития на кървене са сходни по честота в двете терапевтични рамена. Вторичната крайна точка за безопасност на прекратяване на лекарството поради нежелано събитие, непоносимост или кървене е съобщена при 7 (5,6%) участници в рамките на апиксабан и при 1 (1,6%) участник в рамките на стандартни грижи. При никой от пациентите в двете терапевтични рамена не настъпва тромбоемболично събитие. В никое от терапевтичните рамена няма смъртни случаи.

Това проучване е с проспективен дизайн за дескриптивна ефикасност и безопасност поради очакваната ниска честота на събития на ТЕ и на кървене в тази популация. Поради наблюдаваната ниска честота на ТЕ в това проучване е невъзможно извършването на категорична оценка на съотношението полза/риск.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията за лечение на венозен тромбоемболизъм с Elixquis в една или повече подгрупи на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При възрастни абсолютната бионаличност на апиксабан е приблизително 50% за дози до 10 mg. Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимални концентрации (C_{max}) 3 до 4 часа след приема на таблетката. Приемът с храна не повлиява AUC или C_{max} на апиксабан при доза 10 mg. Апиксабан може да се приема със или без храна.

Фармакокинетиката на апиксабан е линейна с пропорционално на дозата увеличение на експозицията при доза 10 mg перорално. При дози ≥ 25 mg апиксабан показва ограничена от разтварянето резорбция с намалена бионаличност. Параметрите на експозиция на апиксабан

показват ниска до умерена вариабилност, отразена чрез интра- и интериндивидуална вариабилност, съответно ~20% CV и ~30% CV.

След перорално приложение на 10 mg апиксабан, като 2 натрошени таблетки по 5 mg, разтворени в 30 ml вода, експозицията е сравнима с тази след перорално приложение на 2 цели таблетки по 5 mg. След перорално приложение на 10 mg апиксабан като 2 натрошени таблетки по 5 mg с 30 g ябълково пюре, C_{max} и AUC са по-ниски съответно с 21% и 16% в сравнение с приложението на 2 цели таблетки по 5 mg. Намалението на експозицията не се счита за клинично значимо.

След приложение на натрошена таблетка апиксабан 5 mg, разтворена в 60 ml G5W и въведена чрез назогастрална сонда, експозицията е подобна на тази, наблюдавана в други клинични проучвания, включващи здрави индивиди, които получават еднократна перорална доза апиксабан 5 mg под формата на таблетка.

Като се отчита предвидимият, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на апиксабан, резултатите от проведените проучвания за бионаличност са приложими за по-ниски дози апиксабан.

Педиатрична популация

Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимална концентрация (C_{max}) приблизително 2 часа след приложение на единична доза.

Разпределение

При възрастни свързването с плазмените протеини е приблизително 87%. Обемът на разпределение (V_{ss}) е приблизително 21 литра.

Липсват данни за свързването на апиксабан с плазмените протеини, специфично за педиатричната популация.

Биотрансформация и елиминиране

Апиксабан има няколко пътища на елиминиране. Около 25% от приложената доза апиксабан при възрастни се открива под формата на метаболити, като по-голямата част се елиминират с фекалиите. При възрастни бъбречната екскреция на апиксабан представлява около 27% от общия клирънс. При клинични и неклинични изпитвания се наблюдава съответно допълнително участие на билиарна и директна чревна екскреция.

При възрастни апиксабан има общ клирънс около 3,3 l/час и полуживот около 12 часа.

При педиатрични пациенти апиксабан е с общ привиден клирънс от около 3,0 l/h.

О-диметилиране и хидроксилиране на 3-оксопиперидинилната група са основните пътища на биотрансформация. Апиксабан се метаболизира основно чрез CYP3A4/5 и по-малко чрез CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Непромененият апиксабан е основният, свързан с активното вещество, компонент в човешката плазма без наличие на активни циркулиращи метаболити. Апиксабан е субстрат на транспортните протеини, P-гр и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP).

Старческа възраст

При пациентите в старческа възраст (над 65 години) плазмените концентрации са по-високи от тези при по-младите пациенти, като средните стойности на AUC са около 32% по-високи и няма разлика по отношение на C_{max} .

Бъбречно увреждане

Нарушената бъбречна функция не повлиява пиковите концентрации на апиксабан. Наблюдава се увеличение на експозицията на апиксабан, което корелира с намаляването на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 51-80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15-29 ml/min) бъбречно увреждане, плазмените концентрации на апиксабан (AUC) са съответно повишени с 16, 29 и 44% в сравнение с индивиди с нормален креатининов клирънс. Бъбречното увреждане няма очевиден ефект върху връзката между плазмените концентрации на апиксабан и инхибирането на активността на анти-фактор Ха.

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease – ESRD) AUC на апиксабан нараства с 36% при приложение на единична доза апиксабан 5 mg веднага след хемодиализа, в сравнение с тази, наблюдавана при лица с нормална бъбречна функция. Хемодиализата, започната два часа след приложение на единична доза апиксабан 5 mg, намалява AUC на апиксабан с 14% при лицата с ESRD, съответстващо на диализен клирънс на апиксабан 18 ml/min. По тази причина е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективно средство за овладяване на предозиране с апиксабан.

При педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години, тежко бъбречно увреждане се дефинира като изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) под 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност (BSA). В проучване CV185325, при пациенти на възраст под 2 години праговите стойности, определящи тежко бъбречно увреждане по пол и постнатална възраст, са обобщени в Таблица 17 по-долу; всяка съответства на eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA за пациентите на възраст ≥ 2 години.

Таблица 17: Прагове на eGFR за допустимост в проучване CV185325

Постнатална възраст (пол)	Референтен диапазон на GFR (ml/min/1,73 m ²)	Праг за допустимост на eGFR*
1 седмица (мъжки и женски)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 седмици (мъжки и женски)	66 ± 25	≥ 12
> 8 седмици до < 2 години (мъжки и женски)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 години (мъжки и женски)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 години (мъжки)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 години (женски)	126 ± 22	≥ 30

*Прагови стойности за допустимост за участие в проучване CV185325, където изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) е изчислена по актуализираната формула на Schwartz до леглото на болния (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Тези прагови стойности съгласно протокола съответстват на eGFR, под които се счита, че проспективният пациент има „незадоволителна бъбречна функция“, която изключва участие в проучването CV185325. Всяка прагова стойност се дефинира като eGFR < 30% от 1 стандартно отклонение (SD) под референтния диапазон на GFR по отношение на възрастта и пола. Праговете стойности за пациентите на възраст < 2 години съответстват на eGFR < 30 ml/min/1,73 m², общоприетото определение за тежка бъбречна недостатъчност при пациенти на възраст > 2 години.

Педиатричните пациенти със скорост на гломерулна филтрация ≤ 55 ml/min/1,73 m² не са участвали в проучване CV185325, въпреки че тези с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до < 60 ml/min/1,73 m² BSA) са допустими. Въз основа на данни при възрастни и ограничени данни при всички, лекувани с апиксабан педиатрични пациенти, не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Апиксабан не се препоръчва при педиатрични пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

В едно проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане Child-Pugh клас А скор 5 (n=6) и 6 (n=2), и 8 пациенти с умерено чернодробно заболяване Child-Pugh клас В скор 7 (n=6) и 8 (n=2) с контролна група от 16 здрави доброволци, фармакокинетичните и фармакодинамични параметри при еднократна доза аписабан 5 mg не се променят при пациентите с чернодробно увреждане. Промените в анти-фактор Ха активността и INR са сравними между пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане и здравите индивиди.

Аписабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Пол

Експозицията на аписабан е приблизително 18% по-висока при жени отколкото при мъже.

Разликите във фармакокинетичните свойства, свързани с пола, не са проучвани при педиатрични пациенти.

Етнически произход и раса

Резултатите от проучвания фаза I не показват значими различия във фармакокинетиката на аписабан между пациенти от бялата раса, азиатци и афроамериканци. Находките от популационен фармакокинетичен анализ при пациенти, лекувани с аписабан, в повечето случаи съответстват на резултатите от фаза I.

Разликите във фармакокинетичните свойства, свързани с етническия произход и расата, не са проучвани при педиатрични пациенти.

Телесно тегло

В сравнение с експозицията на аписабан при пациенти с телесно тегло 65 до 85 kg, телесно тегло > 120 kg се свързва с приблизително 30% по-ниска експозиция, а телесно тегло < 50 kg се свързва с около 30% по-висока експозиция.

Приложението на аписабан при педиатрични пациенти е по схема с фиксирана доза според телесното тегло.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

При възрастни връзката фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД) между плазмената концентрация на аписабан и няколко фармакодинамични крайни точки (анти-фактор Ха активност [АХА], INR, РТ, aPTT) е била оценена след прилагане на дози в широк диапазон (0,5 – 50 mg). Връзката между плазмената концентрация на аписабан и анти-фактор Ха активността най-добре се описва с линеен модел. Връзката фармакокинетика/фармакодинамика, наблюдавана при пациенти, корелира с тази, установена при здрави индивиди.

Подобно на това резултатите от оценка на ФК/ФД на аписабан при педиатрични пациенти сочат линейна връзка между концентрацията и АХА. Това е съпоставимо с документираната преди това връзка при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане,

генотоксичност, канцерогенен потенциал, фертилитет и ембрио-фетално развитие, и ювенилна токсичност.

Основните наблюдавани ефекти в проучванията за токсичност при многократно прилагане са тези, свързани с фармакодинамичното действие на апиксабан върху параметрите на кръвосъсирването. В проучванията за токсичност е установена тенденция към малко или липса на увеличение на склонността към кървене. Въпреки това, тъй като това може да се дължи на по-ниска чувствителност на животинските видове в сравнение с хора, този резултат трябва да се интерпретира с повишено внимание, когато се екстраполира при хора.

В млякото на пълхове е установено високо съотношение мляко/майчина плазма (C_{\max} около 8, AUC около 30), което вероятно се дължи на активен транспорт в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/PVdC-алуминиево фолио. Картонени опаковки по 10, 20, 56, 60, 168 и 200 филмирани таблетки.
Перфорирани блистери с единични дози от PVC/PVdC-алуминиево фолио по 60 x 1 и 100 x 1 филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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
EU/1/11/691/020

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 май 2011 г.
Дата на последно подновяване: 11 януари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg апиксабан (apixaban).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 5 mg съдържа 103 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розови, овални таблетки (10 mm x 5 mm) с вдлъбнато релефно означение “894” от едната страна и “5” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) с един или повече рискови фактори, като предшествуващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), възраст ≥ 75 години, хипертония, захарен диабет, симптоматична сърдечна недостатъчност (Клас по NYHA \geq II).

Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни (вж. точка 4.4 относно хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ).

Педиатрична популация

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF)

Препоръчителната доза апиксабан е 5 mg, приемана перорално два пъти дневно.

Намаляване на дозата

Препоръчителната доза апиксабан е 2,5 mg, приемана перорално два пъти дневно при пациенти с NVAF и поне две от следните характеристики: възраст ≥ 80 години, телесно тегло ≤ 60 kg, или серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dl (133 микромола/l).

Лечението трябва да е дългосрочно.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ и (VTEt) при възрастни

Препоръчителната доза апиксабан за лечение на остра ДВТ и лечение на БЕ е 10 mg, приемани перорално два пъти дневно през първите 7 дни, последвани от 5 mg, приемани перорално два пъти дневно. Съгласно наличните медицински препоръки, кратката продължителност на лечението (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на транзиторни рискови фактори (напр. скорошна операция, травма, имобилизация).

Препоръчителната доза апиксабан за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ е 2,5 mg, приемани перорално два пъти дневно. Когато е показана профилактика на рецидивиращи ДВТ или БЕ, дневната доза от 2,5 mg два пъти дневно трябва да се започне след завършване на 6-месечен курс на лечение с апиксабан 5 mg два пъти дневно или с друг антикоагулант, както е показано на Таблица 1 по-долу (вж. също точка 5.1).

Таблица 1: Препоръка за дозата (VTEt)

	Схема на прилагане	Максимална дневна доза
Лечение на ДВТ или БЕ	10 mg два пъти дневно през първите 7 дни	20 mg
	последвани от 5 mg два пъти дневно	10 mg
Профилактика на рецидивиращи ДВТ и/или БЕ след завършване на 6-месечен курс на лечение за ДВТ или БЕ	2,5 mg два пъти дневно	5 mg

Продължителността на цялостното лечение трябва да бъде определена индивидуално след внимателна оценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4).

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти

Лечението с апиксабан при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години трябва да се започне най-малко 5 дни след първоначалната парентерална антикоагулантна терапия (вж. точка 5.1).

Лечението с апиксабан при педиатрични пациенти се базира на прилагане според телесното тегло. Препоръчителната доза апиксабан при педиатрични пациенти с тегло ≥ 35 kg е показана в Таблица 2.

Таблица 2: Препоръка за дозата при лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти с тегло ≥ 35 kg (след първоначална парентерална антикоагулантна терапия)

Телесно тегло (kg)	Дни 1 - 7		Ден 8 и след това	
	Схема на прилагане	Максимална дневна доза	Схема на прилагане	Максимална дневна доза
≥ 35	10 mg два пъти дневно	20 mg	5 mg два пъти дневно	10 mg

За педиатрични пациенти с тегло < 35 kg вижте кратката характеристика на продукта на Eliquis гранули в капсули за отваряне и Eliquis обвити гранули в сашета.

Съгласно препоръките за лечение на ВТЕ при педиатрични пациенти продължителността на общото лечение трябва да се индивидуализира след внимателна оценка на ползата от лечението и риска от кървене (вж. точка 4.4).

Пропуснатата доза при възрастни и педиатрични пациенти

Пропуснатата сутрешна доза трябва да се приеме незабавно след като се забележи, че е пропуснатата, и може да се приеме заедно с вечерната доза. Пропуснатата вечерна доза може да се приеме само същата вечер и пациентът не трябва да приема две дози следващата сутрин. Пациентът трябва да продължи с приема на обичайната доза два пъти дневно съгласно препоръката на следващия ден.

Преминаване

Преминаване на лечението от парентерални антикоагуланти към Eliquis (и обратно) може да се извърши при следващата планирана доза (вж. точка 4.5). Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно.

Преминаване от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Eliquis

Когато прехвърляте пациенти от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Eliquis, варфаринът или другото лечение с VKA трябва да се спре и Eliquis следва да се започне, когато международното нормализирано отношение (INR) е < 2.

Преминаване от Eliquis към лечение с VKA

Когато прехвърляте пациенти от Eliquis към лечение с VKA, приложението на Eliquis трябва да продължи поне 2 дни след започване на терапията с VKA. След 2 дни съвместно приложение на Eliquis с VKA терапия, INR трябва да се измери преди следващата планирана доза Eliquis. Съвместното приложение на Eliquis с VKA терапия трябва да продължи, докато INR е ≥ 2 .

Липсват данни за педиатрични пациенти.

Старческа възраст

VTET – Не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.4 и 5.2).

NVAF - Не се налага корекция на дозата, освен ако са покрити критериите за намаляване на дозата (вж. *Намаляване на дозата* в началото на точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Възрастни пациенти

При възрастни пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане са приложими следните препоръки:

- за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTET) не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dl (133 микромола/l) на възраст ≥ 80 години или с телесно тегло ≤ 60 kg, е необходимо намаляване на дозата (вж. по-горе подзаглавието относно намаляването на дозата). Не се налага корекция на дозата, ако липсват други критерии за намалението ѝ (възраст, телесно тегло) (вж. точка 5.2).

При възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) са приложими следните препоръки (вж. точка 4.4 и 5.2):

- за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTET) е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан;
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF пациентите трябва да получават по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно;

Липсва клиничен опит при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или при пациенти на диализа и по тази причина приемът на апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Въз основа на данните при възрастни и ограничените данни при педиатрични пациенти (вж. точка 5.2) не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Апиксабан не се препоръчва при педиатрични пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Употребата на Eliquis е противопоказана при възрастни пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва употребата му при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

Трябва да се използва внимателно при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A или B). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

При клиничните проучвания са били изключени от участие пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST) >2 пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин \geq 1,5 пъти над горната граница на нормата. По тази причина Eliquis трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 4.4 и 5.2). Преди започване на Eliquis е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Телесно тегло

VTEt – Не се налага корекция на дозата при възрастни (вж. точка 4.4 и 5.2).

NVAF – Не се налага корекция на дозата, освен ако са покрити критериите за намаляване на дозата (вж. *Намаляване на дозата* в началото на точка 4.2).

Приложението на апиксабан при педиатрични пациенти е по схема с фиксирана доза според телесното тегло (вж. точка 4.2).

Пол

Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти, подложени на катетърна аблация (NVAF)

Пациентите могат да продължат приема на апиксабан, докато са подложени на катетърна аблация (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.5).

Пациенти, подложени на кардиоверзио

Апиксабан може да бъде започнат или продължен при възрастни пациенти с NVAF, при които може да е необходимо кардиоверзио.

При пациентите, които преди това не са лекувани с антикоагуланти, трябва да се обмисли изключване на тромб в ляво предсърдие с приложението на подход с образно изследване (напр. трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) или компютърна томография (СТ)) преди кардиоверзио в съответствие с установените медицински ръководства.

При пациентите, които започват лечение с апиксабан, 5 mg трябва да се прилагат два пъти дневно за поне 2,5 дни (5 единични дози) преди кардиоверзио, за да се осигури адекватна антикоагулация (вж. точка 5.1). Дозировката трябва да бъде намалена до 2,5 mg апиксабан,

прилаган два пъти дневно за поне 2,5 дни (5 единични дози), ако пациентът отговаря на критериите за намаляване на дозата (вж. точките по-горе *Намаляване на дозата* и *Бъбречно увреждане*).

Ако е необходимо кардиоверзио, преди да могат да бъдат приложени 5 дози апиксабан, трябва да се приложи натоварваща доза от 10 mg, последвано от 5 mg два пъти дневно. Схемата на прилагане трябва да бъде намалена до натоварваща доза от 5 mg, последвано от 2,5 mg два пъти дневно, ако пациентът отговаря на критериите за намаляване на дозата (вж. точките по-горе *Намаляване на дозата* и *Бъбречно увреждане*). Приложението на натоварващата доза трябва да бъде извършено поне 2 часа преди кардиоверзио (вж. точка 5.1).

При всички пациенти, подложени на кардиоверзио, трябва да се потвърди, че преди кардиоверзио пациентът е приел апиксабан, както е предписано. При вземане на решение относно започването и продължителността на лечението, трябва да се вземат предвид установените препоръки за антикоагулантно лечение при пациенти, подложени на кардиоверзио.

Пациенти с NVAF и остър коронарен синдром (ACS) и/или перкутанна коронарна интервенция (PCI)

Има ограничен опит по отношение на лечението с апиксабан при препоръчителната доза при пациенти с NVAF, когато се използва в комбинация с антитромботични средства при пациенти с ACS и/или такива, които са подложени на PCI след постигане на хемостаза (вж. точка 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Elikuis при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години не са установени при показания, различни от лечение на венозен тромбоемболизъм (VTE) и профилактика на рецидивиращ VTE. Липсват данни при новородени и за други показания (вж. също точка 5.1). Поради това Elikuis не се препоръчва за употреба при новородени и при педиатрични пациенти на възраст 28 дни до по-малко от 18 години при показания, различни от лечение на VTE и профилактика на рецидивиращ VTE.

Безопасността и ефикасността на Elikuis при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени за показанието профилактика на тромбоемболизъм. Наличните понастоящем данни за профилактика на тромбоемболизъм са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение при възрастни и педиатрични пациенти

Перорално приложение.

Elikuis трябва да се поглъща с вода, със или без храна.

За пациентите, които не могат да преглъщат цели таблетки, таблетките Elikuis могат да се натрошат и разтворят във вода или 5% воден разтвор на глюкоза (G5W), или ябълков сок, или да се смесят с ябълково пюре и веднага да се приложат перорално (вж. точка 5.2). Друг начин е таблетките Elikuis да се натрошат и разтворят в 60 ml вода или G5W и веднага да се приложат чрез назогастрална сонда (вж. точка 5.2). Натрошените таблетки Elikuis са стабилни във вода, G5W, ябълков сок и ябълково пюре до 4 часа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Клинично значимо активно кървене.
- Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 5.2).

- Лезия или състояние, които се оценяват като значим риск за масивно кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, наскоро извършена мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или подозирани езофагеални варици, артерио-венозни малформации, съдови аневризми или значими интраспинални или интрецеребрални съдови аномалии.
- Съпътстващо лечение с всяко друго противосъсирващо средство, например нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин т.н.), хепаринови деривати (фондапаринукс и т.н.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, дабигатран етексилат и т.н.), освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго (вж. точка 4.2), когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизлив

Както и при другите антикоагуланти, пациентите лекувани с апиксабан, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене. Препоръчва се внимателното му приложение при заболявания с повишен риск от кръвоизлив. Употребата на апиксабан трябва да бъде преустановена, ако настъпи тежка хеморагия (вж. точка 4.8 и 4.9).

Въпреки че лечението с апиксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на анти-фактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, където информацията за експозиция на апиксабан може да помогне за вземането на информирани клинични решения, например предозиране и спешна операция (вж. точка 5.1).

Налично е специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа), антагонизиращо фармакодинамичния ефект на апиксабан при възрастни. Безопасността и ефикасността му обаче не са установени при педиатрични пациенти (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). Може да се обмисли трансфузия на прясно замразена плазма, приложение на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Липсва обаче клиничен опит при употребата на продукти с 4-факторен PCC за неутрализиране на кървенето при педиатрични и възрастни пациенти, получили апиксабан.

Взаимодействие с други лекарствени продукти, имащи ефект върху хемостазата

Съпътстващото приложение с всеки друг антикоагулант е противопоказано поради увеличаване на риска от кървене (вж. точка 4.3).

Съпътстващото приложение на апиксабан с антитромботични средства увеличава риска от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание, ако пациентите се лекуват съпътстващо със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI), или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина.

Други инхибитори на тромбоцитната агрегация не се препоръчват съпътстващо с апиксабан след операция (вж. точка 4.5).

При пациенти с предсърдно мъждене и състояния, които налагат моно или двойна антитромбоцитна терапия, трябва да се направи внимателна оценка на потенциалните ползи спрямо потенциалните рискове, преди да се комбинира това лечение с Eliquis.

В клинично проучване при пациенти с предсърдно мъждене, съпътстващата употреба на ацетилсалицилова киселина е повишило риска от масивно кървене при апиксабан от 1,8% на година до 3,4% на година и е увеличило риска от кървене при варфарин от 2,7% на година до 4,6% на година. В това клинично проучване е имало ограничена употреба (2,1%) на съпътстваща двойна антитромбоцитна терапия (вж. точка 5.1).

В клинично проучване са включени възрастни пациенти с предсърдно мъждене с ACS и/или подложени на PCI и планиран период на лечение с P2Y12 инхибитор, със или без ASA, както и перорален антикоагулант (апиксабан или VKA) за 6 месеца. Съпътстващата употреба на ASA повишава риска от масивно по ISTH (Международно дружество по тромбоза и хемостаза, International Society on Thrombosis and Haemostasis) или CRNM (клинично значимо не-масивно) кървене при пациенти, лекувани с апиксабан, от 16,4% на година до 33,1% на година (вж. точка 5.1).

В клинично проучване при високорискови пациенти след остър коронарен синдром без предсърдно мъждене, характеризиращ се с многобройни сърдечни и несърдечни съпътстващи заболявания, които са получавали ацетилсалицилова киселина или комбинация от ацетилсалицилова киселина и клопидогрел, е съобщено за значително увеличен риск от масивно кървене по ISTH при апиксабан (5,13% на година), сравнено с плацебо (2,04% на година).

В проучване CV185325 не се съобщава за клинично важни събития на кървене при 12-те педиатрични пациенти, лекувани съпътстващо с апиксабан и ASA \leq 165 mg дневно.

Употреба на тромболитични средства за лечение на остър исхемичен инсулт

Има много ограничен опит с употребата на тромболитични средства за лечение на остър исхемичен инсулт при пациенти, на които е прилаган апиксабан (вж. точка 4.5).

Пациенти със сърдечно клапно протезиране

Безопасността и ефикасността на апиксабан не са проучени при пациенти със сърдечно клапно протезиране, със или без предсърдно мъждене. Поради тази причина употребата на апиксабан не се препоръчва при такива условия.

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти със сърдечни клапни протези и поради това употребата на апиксабан не се препоръчва.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs), включително апиксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройнопозитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.

Операция и инвазивни процедури

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 48 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с умерен или висок риск от кървене. Това включва интервенции, за които възможността от клинично значимо кървене не може да бъде изключена или за които рискът от кървене би бил неприемлив.

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 24 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с нисък риск от кървене. Това включва интервенции, за които всяко кървене, което се появява се очаква да е минимално, некритично като локация или лесно контролируемо.

Ако операцията или инвазивните процедури не могат да бъдат отложени, трябва да се подходи с нужното внимание, като се вземе предвид повишеният риск от кървене. Рискът от кървене трябва да бъде преценен спрямо спешността на интервенцията.

След инвазивната процедура или хирургична интервенция, лечението с апиксабан трябва да се възобнови веднага щом е възможно при условие, че клиничната ситуация позволява и е постигната адекватна хемостаза (за кардиоверзио вж. точка 4.2).

При пациентите, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене, лечението с апиксабан не е необходимо да се прекъсва (вж. точка 4.2, 4.3 и 4.5).

Временно спиране

Спирането на антикоагуланти, включително апиксабан, поради активно кървене, елективна хирургия или инвазивни процедури, поставя пациентите в повишен риск от тромбоза. Отклонения в терапията трябва да се избягват и, ако антикоагулацията с апиксабан трябва временно да бъде спряна по каквато и да е причина, лечението трябва да бъде възобновено веднага щом е възможно.

Спинална/епидурална анестезия или пункция

При прилагане на невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или при спинална/епидурална пункция, пациентите, лекувани с антитромботични средства като профилактика срещу тромбоемболични усложнения, са с повишен риск за развитие на епидурални или спинални хематоми, които биха могли да доведат до продължителна или постоянна парализа. Рискът от подобни събития може да е повишен при използването на трайни епидурални катетри в постоперативния период или при съпътстващо използване на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Епидуралният или интратекален катетър трябва да се отстрани най-малко 5 часа преди прилагане на първата доза апиксабан. Рискът може да бъде повишен и при травматично или неколкократно епидурално или спинално пунктиране. Пациентите трябва да бъдат следени често за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция или дисфункция на пикочния мехур). Ако бъде забелязан неврологичен дефицит, се налага спешна диагностика и лечение. Преди невроаксиална интервенция лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациентите, лекувани с антикоагуланти, или пациентите, на които предстои антикоагулантно лечение като антитромботична профилактика.

Липсва клиничен опит от употребата на апиксабан с трайни интратекални или епидурални катетри. Ако има такава нужда и въз основа на основните фармакокинетични характеристики на апиксабан, необходим е интервал от 20-30 часа (т.е. 2 x времето на полуживот) между последната доза апиксабан и отстраняването на катетъра и най-малко една доза трябва да бъде пропусната преди отстраняване на катетъра. Следващата доза апиксабан трябва да се приложи най-малко 5 часа след отстраняване на катетъра. Както при всички нови антикоагулантни лекарствени продукти, опитът с невроаксиална блокада е ограничен и затова се препоръчва особено повишено внимание при прилагане на апиксабан при наличие на невроаксиална блокада.

Липсват данни за времето на поставяне или отстраняване на неврооксиален катетър при педиатрични пациенти, докато получават апиксабан. В такива случаи прекратете апиксабан и обмислете приложение на краткодействащ парентерален антикоагулант.

Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, при които е необходимо извършване на тромболиза или белодробна емболектомия

Апиксабан не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или е възможно да бъдат подложени на тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на апиксабан не са установени при посочените клинични ситуации.

Пациенти с активно раково заболяване

Пациентите с активно раково заболяване може да имат висок риск от събития както на венозен тромбоемболизъм, така и на кървене. Когато апиксабан се обмисля за лечение на ДВТ или БЕ при пациенти с раково заболяване, трябва да се направи внимателна оценка на ползите спрямо рисковете (вж. също точка 4.3).

Пациенти с бъбречно увреждане

Възрастни пациенти

Ограничени клинични данни сочат, че плазмените концентрации на апиксабан са повишени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min), което може да доведе до повишен риск от кървене. За профилактика на ДВТ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), при лечение на ДВТ, лечение на БЕ или профилактика на рецидивиращи ДВТ или БЕ (VTEt), е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) (вж. точка 4.2 и 5.2).

За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAf, пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) и при пациенти със серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dl (133 микромола/l) на възраст ≥ 80 години или с телесно тегло ≤ 60 kg, трябва да се прилага по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2);

При пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или пациенти, подложени на диализа, липсва клиничен опит, поради което приемът на апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.2 и 5.2).

Педиатрични пациенти

Педиатрични пациенти с тежко бъбречно увреждане не са проучвани и поради това не трябва да получават апиксабан (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Напредналата възраст може да доведе до повишаване на риска от кръвоизливи (вж. точка 5.2). Също така, едновременното прилагане на апиксабан с ацетилсалицилова киселина при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с повишено внимание поради потенциално по-висок риск от кървене.

Телесно тегло

При възрастни ниското телесно тегло (< 60 kg) може да е свързано с повишен риск от кървене (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Апиксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Прилагането му не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Необходимо е прилагането му с повишено внимание при пациенти със леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A или B) (вж. точка 4.2 и 5.2).

Пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими ALT/AST >2 пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин \geq 1,5 пъти над горната граница на нормата не са били включени в клинични проучвания. Поради тази причина, апиксабан трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 5.2). Преди започване на апиксабан е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Взаимодействие с инхибитори както на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), така и на P-гликопротеин (P-gp)

Не се препоръчва употребата на апиксабан при пациенти на съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, например азолови антимиотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеазни инхибитори (например ритонавир). Тези лекарствени продукти могат да повишат експозицията на апиксабан 2 пъти (вж. точка 4.5) или повече при наличие на допълнителни фактори, които увеличават експозицията на апиксабан (напр. тежко бъбречно увреждане).

Липсват клинични данни при педиатрични пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP 3A4 и P-gp (вж. точка 4.5).

Взаимодействие с индуктори на CYP3A4 и P-gp

Съпътстващата употреба на апиксабан с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може да доведе до около 50% понижение в експозицията на апиксабан. В клинично изпитване при пациенти с предсърдно мъждене са наблюдавани намалена ефикасност и по-висок риск от кървене при едновременно приложение на апиксабан с мощни индуктори както на CYP3A4 така и на P-gp, сравнено със самостоятелна употреба на апиксабан.

При пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-gp важат следните препоръки (вж. точка 4.5):

- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан;
- за лечение на ДВТ и лечение на БЕ не трябва да се използва апиксабан, тъй като ефикасността му може да бъде компрометирана.

Липсват клинични данни при педиатрични пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни индуктори на CYP 3A4 и P-gp (вж. точка 4.5).

Лабораторни показатели

Коагулационните показатели [например протромбиново време (PT), INR и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT)] се повлияват според очакванията от механизма на действие на апиксабан. При очакваната терапевтична доза промените, наблюдавани в тези коагулационни показатели, са малки и във висока степен вариабилни (вж. точка 5.1).

Информация за помощните вещества

Еliquis съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на апиксабан и кетоназол (400 mg веднъж дневно) – мощен инхибитор както на CYP3A4, така и на P-gp, води до двукратно увеличение на средната AUC на апиксабан и 1,6 пъти по-висока средна C_{max} на апиксабан.

Не се препоръчва прилагането на апиксабан при пациенти, които получават съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори едновременно на CYP3A4 и на P-gp като азолови антимикотици (напр. кетоназол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) и HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир) (вж. точка 4.4).

Очаква се активните вещества, които не се считат за мощни инхибитори едновременно на CYP3A4 и P-gp (напр. амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин, верапамил), да увеличават в по-малка степен плазмената концентрация на апиксабан. Не се налага корекция на дозата на апиксабан, когато се прилага едновременно със средства, които не са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp. Например дилтиазем (360 mg веднъж дневно), смятан за умерен инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на P-gp, води до 1,4 пъти по-висока средна AUC и 1,3 пъти по-висока C_{max} на апиксабан. Напроксен (500 mg еднократна доза) – инхибитор на P-gp, но не на CYP3A4, води до 1,5 пъти по-висока средна AUC и 1,6 пъти по-висока C_{max} на апиксабан. Кларитромицин (500 mg, два пъти дневно), инхибитор на P-gp и мощен инхибитор на CYP3A4, води до съответно 1,6 пъти и 1,3 пъти по-високи средни AUC и C_{max} на апиксабан.

Индуктори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на апиксабан и мощния индуктор на CYP3A4 и P-gp рифампицин води до около 54% понижаване на средната AUC и 42% понижаване на средната C_{max} на апиксабан. Съпътстващата употреба на апиксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (например фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на апиксабан. Не е необходимо да се прави корекция на дозата на апиксабан при съпътстващо лечение с такива лекарствени продукти, но все пак при пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-gp, е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ. Апиксабан не се препоръчва за лечение на ДВТ и БЕ при пациенти, на които се провежда съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-gp, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти, инхибитори на тромбоцитната агрегация, SSRI/SNRI и НСПВС

Поради повишения риск от кървене, съпътстващото лечение с всеки друг антикоагулант е противопоказано, освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго, когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

При комбинирано приложение на еноксапарин (40 mg еднократна доза) и аписабан (5 mg еднократна доза) е забелязан адитивен ефект върху анти-фактор Ха активността.

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно прилагане на аписабан и ацетилсалицилова киселина 325 mg веднъж дневно.

При едновременно прилагане на аписабан с клопидрогел (75 mg веднъж дневно) или с комбинацията от клопидрогел 75 mg и ацетилсалицилова киселина 162 mg веднъж дневно, или с празугрел (60 mg, последвани от 10 mg веднъж дневно) при изпитвания във фаза I, не е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене или допълнително инхибиране на тромбоцитната агрегация, в сравнение с прилагането на антитромбоцитни средства без аписабан. Увеличенията в коагулационните тестове (PT, INR и aPTT) са консистентни с ефектите при самостоятелно приложение на аписабан.

Приложението на напроксен (500 mg) – инхибитор на P-gp, води до 1,5 пъти и 1,6 пъти по-високи средни стойности, съответно на AUC и C_{max} на аписабан. При аписабан се наблюдава съответно повишение на стойностите при коагулационните тестове. Не са наблюдавани промени по отношение на ефекта на напроксен върху индуцираната от арахидоновата киселина тромбоцитна агрегация и не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след съпътстващо приложение на аписабан и напроксен.

Въпреки тези находки, е възможно при някои индивиди да се наблюдава по-ясно изразен фармакодинамичен отговор, когато антитромбоцитни средства се прилагат едновременно с аписабан. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на аписабан със SSRI/SNRI, НСПВС, ASA и/или P2Y₁₂ инхибитори, тъй като тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

Има ограничен опит при едновременното приложение с други инхибитори на тромбоцитната агрегация (като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, дипиридамол, декстран или сулфинпиразон) или тромболитични средства. Тъй като тези средства повишават риска от кървене, едновременното приложение на тези лекарствени продукти с аписабан не се препоръчва (вж. точка 4.4).

В проучване CV185325 не се съобщава за клинично важни събития на кървене при 12-те педиатрични пациенти, лекувани съпътстващо с аписабан и ASA \leq 165 mg дневно.

Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на аписабан и атенолол или фамотидин. Едновременното приложение на аписабан 10 mg с атенолол 100 mg не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на аписабан. При едновременното приложение на двата лекарствени продукта, средните стойности на AUC и C_{max} на аписабан са 15% и 18% по-ниски, отколкото при самостоятелното им приложение. Прилагането на аписабан 10 mg с фамотидин 40 mg не показва ефект върху AUC или C_{max} на аписабан.

Ефект на апиксабан върху други лекарствени продукти

Проучвания *in vitro* с апиксабан не показват инхибиращ ефект върху активността на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 ($IC_{50} >45 \mu M$) и показват слаб инхибиращ ефект върху активността на CYP2C19 ($IC_{50} >20 \mu M$) при концентрации, които са значимо по-големи от пиковите плазмени концентрации, наблюдавани при пациенти. Апиксабан не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 при концентрации до $20 \mu M$. По тази причина не се очаква апиксабан да промени метаболитния клирънс на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които се метаболизират чрез тези ензими. Апиксабан не е значим инхибитор на P-гр.

При изпитвания със здрави доброволци, както е описано по-долу, апиксабан не повлиява значително фармакокинетиката на дигоксин, напроксен или атенолол.

Дигоксин

Едновременното приложение на апиксабан (20 mg веднъж дневно) и дигоксин (0,25 mg веднъж дневно) – субстрат на P-гр, не повлиява AUC или C_{max} на дигоксин. Ето защо апиксабан не инхибира P-гр медиацията на транспорта на субстрата.

Напроксен

Едновременното приложение на еднократни дози апиксабан (10 mg) и напроксен (500 mg) – често използвано НСПВС, не показва никакъв ефект върху AUC или C_{max} на напроксен.

Атенолол

Едновременното приложение на еднократна доза апиксабан (10 mg) и атенолол (100 mg) – често използван бета-блокатор, не повлиява фармакокинетиката на атенолол.

Активен въглен

Приложението на активен въглен намалява експозицията на апиксабан (вж. точка 4.9).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия не са провеждани при педиатричната популация.

Предоставените по-горе данни за взаимодействия са получени при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се вземат предвид за педиатричната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на апиксабан при бременни жени. Проучванията с животни не показват директни или индиректни вредни ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на апиксабан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали апиксабан или негови метаболити се екскретират в кърмата при човек. Наличните данни при животни показват екскреция на апиксабан в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

Необходимо е да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/да не се започва лечение с апиксабан, като се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за майката.

Фертилитет

Изпитванията при животни с приложение на аликсабан, не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Eliquis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При възрастни безопасността на аликсабан е изследвана в условията на 7 клинични проучвания фаза III, в които са включени над 21 000 пациенти: над 5 000 пациенти в проучванията за VTEp и над 11 000 пациенти в проучванията за NVAF, и над 4 000 пациенти в проучванията за лечение на ВТЕ (VTEt), със средна обща експозиция съответно 20 дни, 1,7 години и 221 дни (вж. точка 5.1).

Чести нежелани реакции са кръвоизлив, контузия, епистаксис и хематом (вж. Таблица 3 относно профила и честотите на нежеланите реакции по показание).

В проучванията за NVAF общата честота на нежеланите реакции, свързани с кръвене при прием на аликсабан е 24,3% в проучването на аликсабан спрямо варфарин и 9,6% в проучването на аликсабан спрямо аспирин. В проучването на аликсабан спрямо варфарин честотата на масивните гастроинтестинални кръвоизливи по ISTH (включващи кръвене от горния гастроинтестинален тракт, кръвене от долния гастроинтестинален тракт и ректално кръвене) при аликсабан е 0,76% на година. Честотата на масивно вътреочно кръвене по ISTH при аликсабан е 0,18% на година.

В проучванията за VTEt общата честота на свързаните с кръвене нежелани реакции при прием на аликсабан е 15,6% в проучването на аликсабан спрямо еноксапарин/варфарин и 13,3% в проучването на аликсабан спрямо плацебо (вж. точка 5.1).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 показва нежеланите реакции подредени по системно-органен клас и по честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) при възрастни за NVAF и VTEp или VTEt и при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години за VTEt профилактика на рецидивиращ ВТЕ.

Честотите на съобщените нежелани реакции в Таблица 3 за педиатрични пациенти са получени от проучване CV185325, в което те получават аликсабан за лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ.

Таблица 3: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращи ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 години
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>			
Анемия	Чести	Чести	Чести
Тромбоцитопения	Нечести	Чести	Чести
<i>Нарушения на имунната система</i>			
Свърхчувствителност, алергичен едем и анафилаксия	Нечести	Нечести	Чести [†]
Сърбеж	Нечести	Нечести*	Чести
Ангиоедем	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>			
Мозъчен кръвоизлив [†]	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на очите</i>			
Кръвоизлив в окото (включително конюнктивален кръвоизлив)	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Съдови нарушения</i>			
Кръвоизлив, хематом	Чести	Чести	Чести
Хипотония (включително процедурна хипотония)	Чести	Нечести	Чести
Интраабдоминален кръвоизлив	Нечести	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>			
Епистаксис	Чести	Чести	Много чести
Хемоптиза	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Кръвоизлив в дихателните пътища	Редки	Редки	С неизвестна честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>			
Гадене	Чести	Чести	Чести
Гастроинтестинален кръвоизлив	Чести	Чести	С неизвестна честота
Хемороидален кръвоизлив	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Кръвоизлив в устата	Нечести	Чести	С неизвестна честота
Хематохезия	Нечести	Нечести	Чести
Ректален кръвоизлив, гингивално кървене	Чести	Чести	Чести

Системо-органен клас	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 години
Ретроперитонеален кръвоизлив	Редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>			
Отклонения в чернодробните функционални показатели, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта	Нечести	Нечести	Чести
Повишена гама глутамил трансфераза	Чести	Чести	С неизвестна честота
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести	Чести	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>			
Кожен обрив	Нечести	Чести	Чести
Алопеция	Нечести	Нечести	Чести
Еритема мултиформе	Много редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Кожен васкулит	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>			
Мускулен кръвоизлив	Редки	Нечести	С неизвестна честота
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			
Хематурия	Чести	Чести	Чести
Нефропатия, свързана с антикоагуланти	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			
Абнормен вагинален кръвоизлив, урогенитален кръвоизлив	Нечести	Чести	Много чести [§]
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>			
Кървене на мястото на приложение	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Изследвания</i>			
Положителен резултат за окултна кръв	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>			
Контузия	Чести	Чести	Чести

Системо-органен клас	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTE†) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращи ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до под 18 години
Постпроцедурни кръвоизливи (включително постпроцедурен хематом, кръвоизлив от рана, хематом на мястото на пунктиране на кръвоносен съд и кръвоизлив на мястото на катетъра), ранев секрет, кръвоизлив на мястото на инцизия (включително хематом на мястото на инцизия), кръвоизлив при операция	Нечести	Нечести	Чести
Травматичен кръвоизлив	Нечести	Нечести	С неизвестна честота

* Не са наблюдавани случаи на генерализиран сърбеж в рамките на CV185057 (дългосрочна профилактика на ВТЕ)

† Терминът „мозъчен кръвоизлив“ обхваща всички интракраниални или интраспинални кръвоизливи (т.е. хеморагичен инсулт или кръвоизлив в путамена, цереберален, интравентрикуларен или субдурален кръвоизлив).

‡ Това включва анафилактична реакция, лекарствена свръхчувствителност и свръхчувствителност.

§ Включва обилно менструално кървене, интерменструално кървене и вагинално кървене.

Употребата на аписабан може да бъде свързана с повишен риск от окултно или явно кървене от тъкан или орган, което може да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта варират в зависимост от мястото и степента или продължителността на кървене (вж. точка 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността на аписабан е изследвана в 1 клинично проучване фаза I и 3 клинични проучвания фаза II/III, включващи 970 пациенти. От тези пациенти 568 пациенти получават една или повече дози аписабан със средна обща експозиция от съответно 1, 24, 331 и 80 дни (вж. точка 5.1). Пациентите получават коригирани според теглото дози аписабан в лекарствена форма, подходяща за възрастта.

Като цяло профилът на безопасност на аписабан при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години е сходен с този при възрастни и по принцип е съпоставим в рамките на различните педиатрични възрастови групи.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при педиатрични пациенти са епистаксис и абнормно вагинално кървене (вж. Таблица 3 за профила на нежеланите реакции и честотите по показание).

При педиатрични пациенти епистаксис (много чести), абнормно вагинално кървене (много чести), свръхчувствителност и анафилаксия (чести), пруритус (чести), хипотония (чести), хематохезия (чести), повишена аспартат аминотрансфераза (чести), алопеция (чести) и постпроцедурно кървене (чести) се съобщават по-често в сравнение с възрастни пациенти,

лекувани с апиксабан, но в същата категория по честота, както при педиатрични пациенти в рамките на стандартни грижи (СГ); единственото изключение е абнормното вагинално кървене, което се съобщава като често при СГ. При всички, с изключение на един случай, се съобщава за повишение на чернодробните трансминази при педиатрични пациенти, получаващи съпътстваща химиотерапия за подлежащо злокачествено заболяване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането на апиксабан може да доведе до повишен риск от кървене. В случай на хеморагични усложнения, лечението трябва да бъде прекратено и източникът на кървене да се установи. Трябва да се обмисли възможността за прилагане на подходящо лечение, например хирургична хемостаза, трансфузия на прясно замразена плазма или прилагането на неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха (вж. точка 4.4).

При контролирани клинични проучвания, перорално приложеният апиксабан при здрави възрастни доброволци в дози до 50 mg дневно в продължение на 3 до 7 дни (25 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни или 50 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни) не води до клинично значими нежелани реакции.

При здрави възрастни индивиди приложението на активен въглен 2 и 6 часа след поглъщане на доза от 20 mg апиксабан намалява средната AUC на апиксабан съответно с 50% и 27% и няма ефект върху C_{max} . Когато апиксабан е приложен самостоятелно, средният полуживот на апиксабан намалява от 13,4 часа съответно на 5,3 часа и 4,9 часа при приложение на активен въглен 2 и 6 часа след апиксабан. Ето защо приложението на активен въглен може да е от полза за овладяване на предозиране или случайно поглъщане на апиксабан.

Хемодиализата понижава AUC на апиксабан с 14% при участници с терминален стадий на бъбречна болест (endstage renal disease, ESRD) при перорално приложение на единична доза апиксабан 5 mg. По тази причина е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективен начин за овладяване на предозиране с апиксабан.

В случаите, когато е необходимо неутрализиране на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неовладяно кървене, е налично неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха (андексанет алфа) за възрастни (вж. точка 4.4). Може да се обсъди също прилагане на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Обратимостта на фармакодинамичните ефекти на апиксабан, показана чрез промени в теста за образуване на тромбин, е видна в края на инфузията и достига изходни стойности до 4 часа след началото на 30-минутна инфузия с 4-факторен PCC при здрави индивиди. Липсва обаче клиничен опит с употребата на продукти с 4-факторен PCC за спиране на кървенето при индивиди, приели апиксабан. Понастоящем липсва опит от употребата на рекомбинантен фактор VIIa при индивиди, лекувани с апиксабан. Рекомбинантен фактор VIIa може да се приложи повторно и дозата да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето.

При педиатрични пациенти не е установено специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа), антагонизиращо фармакодинамичния ефект на апиксабан (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). Може да се обмисли трансфузия на прясно замразена плазма или прилагане на концентрати на протромбинов комплект (PCC), или рекомбинантен фактор VIIa.

В случаи на масивно кървене, в зависимост от конкретните възможности, трябва да се вземе предвид консултация със специалист по коагулационни нарушения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF02

Механизъм на действие

Апиксабан е мощен перорален, обратим, директен и високо селективен инхибитор на активното място на фактор Ха. Той не се нуждае от антитромбин III за антитромботична активност. Апиксабан инхибира свободния и тромб-свързан фактор Ха и протромбиназната активност. Апиксабан няма директен ефект върху тромбоцитната агрегация, но индиректно инхибира тромбоцитната агрегация, индуцирана от тромбин. Като инхибира фактор Ха, апиксабан предотвратява формирането на тромбин и образуването на тромби. Предклинични проучвания на апиксабан при животински модели показват антитромботична ефикасност при профилактиката на артериална и венозна тромбоза при дози, които запазват хемостазата.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на апиксабан са отражение на механизма на действие (инхибиране на фактор Ха). В резултат на инхибирането на фактор Ха, апиксабан удължава коагулационните тестове като протромбиново време (PT), INR (международно нормализирано съотношение) и активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT). При възрастни промените, наблюдавани при тези коагулационни тестове при очакваната терапевтична доза, са малки и до голяма степен вариат. Не се препоръчва използването им за оценка на фармакодинамичните ефекти на апиксабан. В теста за образуване на тромбин, апиксабан намалява ендогенния тромбинов потенциал – мярка за образуването на тромбин в човешка плазма.

Апиксабан показва също и анти-фактор Ха активност (АХА), както се вижда от понижението на фактор Ха ензимната активност с много от готовите анти-фактор Ха китове на пазара, като обаче резултатите се различават при отделните китове. Данни от клинични проучвания при възрастни са налични само за хромогенния тест Rotachrom® Хепарин. Анти-фактор Ха активността показва тясна директна линейна връзка с плазмените концентрации на апиксабан, като достига максимални стойности по време на пиковите плазмени концентрации на апиксабан. Зависимостта между плазмените концентрации на апиксабан и анти-фактор Ха активността е приблизително линейна при широк дозов диапазон на апиксабан. Резултатите от проучвания на апиксабан при педиатрични пациенти сочат, че линейната връзка между концентрацията на апиксабан и АХА е съпоставима с документираната преди това връзка при възрастни. Това подкрепя документирания механизъм на действие на апиксабан като селективен инхибитор на FХа.

В Таблица 4 по-долу е показана предвидената експозиция и анти-фактор Ха активност в стационарно състояние за всяко от показанията при възрастни. При пациенти с неклапно предсърдно мъждене, приемащи апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм, резултатите показват флукутация между пиковите и най-ниските нива по-малка от 1,7 пъти. При пациенти, приемащи апиксабан за лечение на ДВТ и БЕ или профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ, резултатите показват по-малка от 2,2-кратна флукутация между най-високите и най-ниските нива.

Таблица 4: Предвидена експозиция и анти-фактор Ха активност на апиксабан в стационарно състояние

	Апикс. C _{max} (ng/ml)	Апикс. C _{min} (ng/ml)	Макс. анти-фактор Ха активност на апикс. (IU/ml)	Мин. анти-фактор Ха активност на апикс. (IU/ml)
Медиана [5-и, 95-и перцентил]				
<i>Профилактика на инсулт и системен емболизъм: NVAF</i>				
2,5 mg два пъти дневно*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg два пъти дневно	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)</i>				
2,5 mg два пъти дневно*	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg два пъти дневно	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg два пъти дневно	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Популация с коригирана доза въз основа на 2 от 3 критерия за намаляване на дозата в проучването ARISTOTLE.

Макар че при лечение с апиксабан няма необходимост от рутинно следене на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на анти-фактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, когато информацията относно експозицията на апиксабан може да помогне за взимането на информирани клинични решения, например при предозиране и спешна хирургична интервенция.

Педиатрична популация

В педиатричните проучвания на апиксабан е използван тестът STA[®] Liquid Anti-Ха apixaban. Резултатите от тези проучвания сочат, че линейната връзка между концентрацията на апиксабан и анти-фактор Ха активността (АХА) е съпоставима с документираната преди това връзка при възрастни. Това подкрепя документирания механизъм на действие на апиксабан като селективен инхибитор на FXa.

В рамките на групата с тегло от 9 до ≥ 35 kg в проучване CV185155 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и на максималната АХА е между 27,1 (22,2) ng/ml и 71,9 (17,3) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) C_{minss} и C_{maxss} 30,3 (22) ng/ml и 80,8 (16,8) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно.

В рамките на групата с тегло от 6 до ≥ 35 kg в проучване CV185362 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и максималната АХА е между 67,1 (30,2) ng/ml и 213 (41,7) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) C_{minss} и C_{maxss} 71,3 (61,3) ng/ml и 230 (39,5) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 5 mg два пъти дневно.

В рамките на групата с тегло от 6 до ≥ 35 kg в проучване CV185325 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и на максималната АХА е между 47,1 (57,2) ng/ml и 146 (40,2) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) C_{minss} и C_{maxss} 50 (54,5) ng/ml и 144 (36,9) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми

на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза аписабан 5 mg два пъти дневно.

Прогнозната експозиция в стационарно състояние и активността на анти-фактор Ха за педиатричните проучвания предполага, че флукуацията на концентрацията на аписабан от пикова до най-ниска концентрация в стационарно състояние и на нивата на АХА са приблизително 3-кратни (мин., макс.: 2,65 – 3,22) в общата популация.

Клинична ефикасност и безопасност

Профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF)

Общо 23 799 възрастни пациенти са рандомизирани в клиничната програма (ARISTOTLE: аписабан спрямо варфарин, AVERROES: аписабан спрямо ацетилсалицилова киселина), включваща 11 927 рандомизирани на аписабан. Дизайнът на програмата цели да се демонстрира ефикасността и безопасността на аписабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) и един или повече допълнителни рискови фактора, като:

- предходен инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА)
- възраст ≥ 75 години
- хипертония
- захарен диабет
- симптоматична сърдечна недостатъчност (Клас по NYHA \geq II)

Проучване ARISTOTLE

В проучването ARISTOTLE общо 18 201 възрастни пациенти са рандомизирани на двойно-сляпа терапия с аписабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти [4,7%], вж. точка 4.2) или варфарин (целеви INR обхват 2,0-3,0), и пациентите са експонирани на изпитваното активно вещество за период от средно 20 месеца. Средната възраст е 69,1 години, средният CHADS₂ скор е 2,1 и 18,9% от пациентите имат предходен инсулт или ТИА.

В проучването аписабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за превенция на инсулт (хеморагичен или исхемичен) и системен емболизъм (вж. Таблица 5), сравнено с варфарин.

Таблица 5: Резултати по отношение на ефикасността при пациенти с предсърдно мъждене в проучването ARISTOTLE

	Аписабан N=9 120 n (%/год.)	Варфарин N=9 081 n (%/год.)	Коефициент на риск (95% ДИ)	р-стой- ност
Инсулт или системен емболизъм	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Инсулт				
Исхемичен или неопределен	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Хеморагичен	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Системен емболизъм	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

За пациентите, рандомизирани на варфарин, медианата на процент от време в терапевтичен диапазон (TTR) (INR 2,0-3,0) е 66%.

Аписабан показва намаляване на инсулта и системния емболизъм, сравнено с варфарин, при различните нива на TTR в отделните изследователски центрове; в най-високия квантил на TTR според изследователския център, коефициентът на риск на аписабан спрямо варфарин е 0,73 (95% ДИ, 0,38; 1,40).

Ключовите вторични крайни точки за масивнокръвене и смърт по всякаква причина са тествани в предварително определена стратегия за йерархичното тестване, за да се контролира общата тип 1 грешка в проучването. Статистически значимо превъзходство също е постигнато в ключовите вторични крайни точки както за масивно кървене, така и за смърт по всякаква причина (вж. Таблица 6). С подобряване на проследяването на INR намаляват наблюдаваните ползи от апиксабан, сравнен с варфарин, по отношение на показателя смърт по всякаква причина.

Таблица 6: Вторични крайни точки при пациенти с предсърдно мъждене в проучването ARISTOTLE

	Апиксабан N = 9 088 n (%/година)	Варфарин N = 9 052 n (%/година)	Коефициент на риск (95% ДИ)	р-стой- ност
Резултати по отношение на кървене				
Масивно*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Фатално	10 (0,06)	37 (0,24)		
Вътрече- репно	52 (0,33)	122 (0,80)		
Масивно + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Всякакво	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
Други крайни точки				
Обща смъртност	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Миокарден инфаркт	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Масивно кървене, определено съгласно критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостоза (ISTH).

† Clinically Relevant Non-Major – Клинично-значимо не-масивно кървене

Общата честота на прекратяване поради нежелани реакции е 1,8% за апиксабан и 2,6% за варфарин в проучването ARISTOTLE.

Резултатите по отношение на ефикасността за предварително определените подгрупи, включващи CHADS₂ скор, възраст, телесно тегло, пол, статус на бъбречната функция, предходен инсулт или ТИА и диабет, съответстват на първичните резултати за ефикасност на общата популация, проучена в изпитването.

Честотата на масивно гастроинтестинално кървене по ISTH (включително кървене от горния гастроинтестинален тракт, долния гастроинтестинален тракт и ректално кървене) е 0,76% на година с апиксабан и 0,86% на година с варфарин.

Резултатите по отношение масивно кървене за предварително определените подгрупи, включващи CHADS₂ скор, възраст, телесно тегло, пол, статус на бъбречната функция, предходен инсулт или ТИА и диабет, съответстват на резултати за общата популация, проучена в изпитването.

Проучване AVERROES

В проучването AVERROES общо 5 598 възрастни пациенти, сметени от изследователите за неподходящи за VKA, са рандомизирани на лечение с апиксабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти [6,4%], вж. точка 4.2) или ацетилсалицилова киселина. Ацетилсалицилова киселина е давана като еднократна дневна доза от 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), или 324 mg (6,6%) по преценка на изследователя. Пациентите са експонирани на изпитваното активно вещество за период от средно 14 месеца. Средната

възраст е 69,9 години, средният CHADS₂ скор е 2,0 и 13,6% от пациентите имат предходен инсулт или ТИА.

Честите причини за липса на показания за VKA терапията в проучването AVERROES включват невъзможност/малка вероятност да се постигнат стойности на INR в рамките на изисканите интервали (42,6%), пациентът отказва лечение с VKA (37,4%), CHADS₂ скор= 1 и лекарят не е препоръчал лечение с VKA (21,3%), не може да се разчита, че пациентът ще се придържа към указанията за лекарствения продукт VKA (15,0%), и трудност/очаквана трудност при свързване с пациента в случай на спешна промяна в дозата (11,7%).

AVERROES е прекратено по-рано въз основа на препоръка от независимия Комитет за проследяване на данните, поради ясно доказателство за намаляване на инсулта и системния емболизъм с приемлив профил на безопасност.

Общият резултат за прекратяване поради нежелани реакции е 1,5% за аписабан и 1,3% за ацетилсалицилова киселина в проучването AVERROES.

В проучването аписабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за превенция на инсулт (хеморагичен, исхемичен или с неопределен произход) или системен емболизъм (вж. Таблица 7), сравнено с ацетилсалицилова киселина.

Таблица 7: Ключови резултати по отношение на ефикасността при пациенти с предсърдно мъждене в проучването AVERROES

	Аписабан N = 2 807 n (%/год.)	Ацетилсалицилова киселина N = 2 791 n (%/год.)	Коефициент на риск (95% ДИ)	p- стой- ност
Инсулт или системен емболизъм *	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Инсулт				
Исхемичен или неопределен	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Хеморагичен	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Системен емболизъм	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Инсулт, системен емболизъм, МИ, или съдова смърт*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Миокарден инфаркт	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Съдова смърт	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Обща смъртност	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* оценено чрез стратегия за последователно тестване, разработена да контролира общата тип I грешка в проучването

† вторична крайна точка

Няма статистически значима разлика в честотата на масивно кървене между аписабан и ацетилсалицилова киселина (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Събития на кървене при пациенти с предсърдно мъждане в проучването AVERROES

	Апиксабан N = 2 798 n (%/година)	Ацетилсалици лова киселина N = 2 780 n (%/година)	Коефициент на риск (95% ДИ)	р-стой- ност
Масивно*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Фатално, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Вътречерпно, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Масивно + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Всякакво	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Масивно кървене, определено съгласно критериите на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (ISTH).

† Clinically Relevant Non-Major – Клинично-значимо не-масивно кървене

Пациенти с NVAF с ACS и/или подложени на PCI

В AUGUSTUS, открито, рандомизирано, контролирано проучване с 2 по 2 факторен дизайн, са включени 4 614 възрастни пациенти с NVAF, които са с ACS (43%) и/или са подложени на PCI (56%). Всички пациенти получават основно лечение с P2Y12 инхибитор (клопидогрел: 90,3%), предписан съгласно стандартните грижи.

Пациентите са рандомизирани до 14 дни след ACS и/или PCI да получават апиксабан 5 mg два пъти дневно (2,5 mg два пъти дневно, ако са изпълнени два или повече от критериите за намаляване на дозата; 4,2% получават по-ниска доза) или VKA, както и ASA (81 mg веднъж дневно) или плацебо. Средната възраст е 69,9 години, 94% от рандомизираните пациенти имат CHA₂DS₂-VASc скор >2 и 47% имат HAS-BLED скор >3. За пациентите, рандомизирани на VKA, процентът от време в терапевтичен интервал (TTR) (INR 2-3) е 56%, като 32% от времето е под TTR, а 12% – над TTR.

Първичната цел на AUGUSTUS е да оцени безопасността, като първичната крайна точка е масивно по ISTH или CRNM кървене. При сравнението на апиксабан спрямо VKA, първичната крайна точка за безопасност масивно по ISTH или CRNM кървене на месец 6 се наблюдава съответно при 241 (10,5%) и 332 (14,7%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA (HR=0,69, 95% CI: 0,58, 0,82; 2-странна p< 0,0001 за не по-малка ефикасност и p<0,0001 за превъзходство). За VKA, допълнителните анализи с използване на подгрупи по TTR показват, че най-високата честота на кървене се свързва с най-ниския квантил на TTR. Честотата на кървене е сходна между апиксабан и най-високия квантил на TTR.

При сравнението на ASA спрямо плацебо, първичната крайна точка за безопасност масивно по ISTH или CRNM кървене на месец 6 се наблюдава съответно при 367 (16,1%) и 204 (9,0%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо (HR=1,88, 95% CI: 1,58, 2,23; двустранна p<0,0001).

По-конкретно при пациентите, лекувани с апиксабан, масивно или CRNM кървене се наблюдава съответно при 157 (13,7%) и 84 (7,4%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо. При пациентите, лекувани с VKA, масивно или CRNM кървене се наблюдава съответно при 208 (18,5%) и 122 (10,8%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо.

Други ефекти на лечението са оценени като вторична цел на проучването със съставни крайни точки.

При сравнението на апиксабан спрямо VKA, комбинираната крайна точка от смърт или рехоспитализация се наблюдава съответно при 541 (23,5%) и 632 (27,4%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA. Комбинираната крайна точка от смърт или исхемично събитие (инсулт, инфаркт на миокарда, тромбоза на стент или спешна реваскуларизация) се наблюдава съответно при 170 (7,4%) и 182 (7,9%) пациенти в рамото на апиксабан и в рамото на VKA.

При сравнението на ASA спрямо плацебо, комбинираната крайна точка от смърт или рехоспитализация се наблюдава съответно при 604 (26,2%) и 569 (24,7%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо. Комбинираната крайна точка от смърт или исхемично събитие (инсулт, инфаркт на миокарда, тромбоза на стент или спешна реваскуларизация) се наблюдава съответно при 163 (7,1%) и 189 (8,2%) пациенти в рамото на ASA и в рамото на плацебо.

Пациенти, подложени на кардиоверзио

EMANATE, открито, многоцентрово проучване, включва 1 500 възрастни пациенти, които не са приемали перорални антикоагуланти, или са започнали лечение преди по-малко от 48 часа и са планирани за кардиоверзио за NVAf. Пациентите са рандомизирани 1:1 на апиксабан или хепарин и/или VKA за профилактика на сърдечносъдови събития. Електрическо и/или фармакологично кардиоверзио е проведено след поне 5 дози от 5 mg два пъти дневно апиксабан (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти (вж. точка 4.2)) или поне 2 часа след натоварваща доза от 10 mg (или 5 mg натоварваща доза при избрани пациенти (вж. точка 4.2)), ако е необходимо по-ранно кардиоверзио. В групата на апиксабан, 342 пациенти получават натоварваща доза (331 получават доза от 10 mg и 11 пациенти получават доза от 5 mg).

В групата на апиксабан (n = 753) не настъпват инсулти (0%), а в групата на хепарин и/или VKA (n = 747; RR 0,00, 95% CI 0,00, 0,64) настъпват 6 (0,80%) инсулта. Смърт по всякаква причина се наблюдава при 2 пациенти (0,27%) в групата на апиксабан и 1 пациент (0,13%) в групата на хепарин и/или VKA. Не са докладвани събития на системен емболизъм.

Събития на масивно кървене и CRNM се наблюдават съответно при 3 (0,41%) и 11 (1,50%) пациенти в групата на апиксабан в сравнение с 6 (0,83%) и 13 (1,80%) пациенти в групата на хепарин и/или VKA.

Това експлораторно проучване показва сравнима ефикасност и безопасност между терапевтичните групи на апиксабан и хепарин и/или VKA в условията на кардиоверзио.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt)

Дизайнът на клиничната програма при възрастни (AMPLIFY: апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин, AMPLIFY-EXT: апиксабан спрямо плацебо) има за цел да докаже ефикасността и безопасността на апиксабан за лечение на ДВТ и/или БЕ (AMPLIFY) и на продължението на терапията за профилактика на рецидивиращи ДВТ и/или БЕ след завършване на 6 до 12-месечен курс на антикоагулантно лечение за ДВТ и/или БЕ (AMPLIFY-EXT). И двете проучвания са рандомизирани, паралелногрупови, двойнослепи, мултинационални изпитвания при пациенти със симптоматична проксимална ДВТ или симптоматичен БЕ. Всички критерии за оценка на безопасността и ефикасността са били преценявани от независима заслепена комисия.

Проучване AMPLIFY

В проучването AMPLIFY са рандомизирани общо 5 395 възрастни пациенти за лечение с апиксабан 10 mg два пъти дневно перорално в продължение на 7 дни, последвано от апиксабан 5 mg два пъти дневно перорално в продължение на 6 месеца, или еноксапарин 1 mg/kg два пъти дневно подкожно за минимум 5 дни (до INR \geq 2) и варфарин (таргетен интервал на INR стойности от 2,0-3,0) перорално в продължение на 6 месеца.

Средната възраст е 56,9 години и 89,8% от рандомизираните пациенти са имали непровокирани събития на ВТЕ. При рандомизираните на варфарин пациенти, средната процентна стойност на времето в терапевтичния интервал (INR 2,0-3,0) е била 60,9. Апиксабан показва намаляване на рецидивите на симптоматичен ВТЕ или свързаната с ВТЕ смъртност при различни нива на TTR в отделните изследователски центрове; в най-високия квантил на TTR според изследователския център, относителният риск при апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин е бил 0,79 (95% ДИ, 0,39; 1,61).

При това проучване е установено, че аписабан има е по-малка ефикасност от еноксапарин/варфарин в комбинираната първична крайна точка за случаите, преценени като рецидивиращ симптоматичен ВТЕ (нефатална ДВТ или нефатален БЕ) или ВТЕ-свързана смъртност (вж. Таблица 9).

Таблица 9: Резултати за ефикасност в проучването AMPLIFY

	Аписабан N=2 609 n (%)	Еноксапарин/ Варфарин N=2 635 n (%)	Относителен риск (95% ДИ)
ВТЕ или свързана с ВТЕ смъртност	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
ДВТ	20 (0,7)	33 (1,2)	
БЕ	27 (1,0)	23 (0,9)	
свързана с ВТЕ смъртност	12 (0,4)	15 (0,6)	
ВТЕ или обща смъртност	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ВТЕ или обща съдова смъртност	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ВТЕ, свързана с ВТЕ смъртност или масивен кръвоизлив	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Не по-малка ефикасност в сравнение с еноксапарин/варфарин (p-стойност < 0,0001)

Ефикасността на аписабан при начално лечение на ВТЕ е била сходна при пациентите, лекувани за БЕ [относителен риск 0,9; 95% ДИ (0,5; 1,6)] или за ДВТ [относителен риск 0,8; 95% ДИ (0,5; 1,3)]. Ефикасността при различните подгрупи, включващи възраст, пол, индекс на телесната маса (ВМІ), бъбречна функция, индекс за разпространение на БЕ, местоположение на тромба при ДВТ и предшестваща употреба на интравенозен хепарин, по правило е била сходна.

Първичната крайна точка за безопасност е била масивен кръвоизлив. В проучването аписабан статистически превъзхожда еноксапарин/варфарин по отношение на първичната крайна точка за безопасност [относителен риск 0,31, 95% доверителен интервал (0,17; 0,55), P-стойност <0,0001] (вж. Таблица 10).

Таблица 10: Резултати за кръвоизлив в проучването AMPLIFY

	Аписабан N=2 676 n (%)	Еноксапарин/ Варфарин N=2 689 n (%)	Относителен риск (95% ДИ)
Масивен	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Масивен + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Малък	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Всякакъв	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Случаите, преценени като масивен кръвоизлив и CRNM кръвоизлив във всяка анатомична зона са били по правило по-малко в групата на аписабан в сравнение с групата на еноксапарин/варфарин. Случаите, преценени като масивен кръвоизлив по ISTH от

гастроинтестиналния тракт, са настъпили при 6 (0,2%) лекувани с апиксабан пациенти и при 17 (0,6%) лекувани с еноксапарин/варфарин пациенти.

Проучване AMPLIFY-EXT

В проучването AMPLIFY-EXT са рандомизирани общо 2 482 възрастни пациенти на лечение с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно перорално, апиксабан 5 mg два пъти дневно перорално или с плацебо в продължение на 12 месеца след завършване на 6 до 12-месечен начален курс на антикоагулантно лечение. От тях, 836 пациенти (33,7%) са участвали в проучването AMPLIFY преди да бъдат включени в проучването AMPLIFY-EXT.

Средната възраст е била 56,7 години и 91,7% от рандомизираните пациенти са имали непровокирани събития на ВТЕ.

В това проучване и двете дози апиксабан превъзхождат статистически плацебо по отношение на първичната крайна точка симптоматичен рецидивиращ ВТЕ (нефатална ДВТ или нефатален БЕ) или обща смъртност (вж. Таблица 11).

Таблица 11: Резултати за ефикасност в проучването AMPLIFY-EXT

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо (N=829)	Относителен риск (95% ДИ)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)		Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо	Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо
	n (%)				
Рецидивира- щ ВТЕ или обща смъртност	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [¥]	0,19 (0,11; 0,33) [¥]
ДВТ*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
БЕ*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Обща смъртност	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Рецидивира- щ ВТЕ или свързана с ВТЕ смъртност	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Рецидивира- щ ВТЕ или сърдечно- съдова смъртност	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Нефатална ДВТ [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Нефатален БЕ [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
ВТЕ- свързана смъртност	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[¥] p-стойност < 0,0001

* При пациенти с повече от едно събитие, допринасящо за съставната крайна точка, се съобщава само първото събитие (напр., ако участникът развие първо ДВТ, а после получи БЕ, се съобщава само за ДВТ)
† Отделните участници може да имат повече от едно събитие и да са представени в двете класификации

Ефикасността на апиксабан за профилактика на рецидивиращи ВТЕ се поддържа при всички подгрупи, включително по възраст, пол, индекс на телесна маса и бъбречна функция.

Първичната крайна точка за безопасност е масивен кръвоизлив по време на лечение. В това проучване честотата на масивните кръвоизливи и за двете дози на апиксабан не е показала статистически различия в сравнение с плацебо. Не е имало статистически значими разлики по отношение на честотата на масивните + CRNM, малките кръвоизливи и всякакви кръвоизливи между групите на лечение с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно и тези с плацебо (вж. Таблица 12).

Таблица 12: Резултати за кръвоизлив в проучването AMPLIFY-EXT

	Апиксабан	Апиксабан	Плацебо	Относителен риск (95% ДИ)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Апиксабан 2,5 mg спрямо плацебо	Апиксабан 5,0 mg спрямо плацебо
	n (%)				
Масивен	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Масивен + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Малък	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Всякакъв	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Случаите, преценени като масивен по ISTH гастроинтестинален кръвоизлив, са настъпили при 1 (0,1%) лекуван с апиксабан пациент на дозата 5 mg два пъти дневно, при нито един пациент на доза 2,5 mg два пъти дневно и при 1 (0,1%) пациент на плацебо.

Педиатрична популация

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години

Проучване CV185325 е рандомизирано, активно-контролирано, открито, многоцентрово проучване на апиксабан за лечение на ВТЕ при педиатрични пациенти. Това дескриптивно проучване на ефикасността и безопасността включва 217 педиатрични пациенти; при които се налага антикоагулантно лечение за ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ; 137 пациенти във възрастова група 1 (12 до < 18 години), 44 пациенти във възрастова група 2 (2 до < 12 години), 32 пациенти във възрастова група 3 (28 дни до < 2 години) и 4 пациенти във възрастова група 4 (от раждане до < 28 дни). Индексът на ВТЕ е потвърден, както чрез образна диагностика, така и чрез независима оценка. Преди рандомизирането пациентите са лекувани със стандартна антикоагулантна терапия за период до 14 дни (средната (SD) продължителност на лечението със стандартна антикоагулантна терапия преди започване на лекарството по проучването е 4,8 (2,5) дни, а 92,3% от пациентите започват ≤ 7 дни). Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 на подходяща за възрастта лекарствена форма на апиксабан (дозите са коригирани за еквивалентна на теглото натоварваща доза при възрастни - 10 mg два пъти дневно за 7 дни, последвано от 5 mg два пъти дневно) или СГ. При пациентите на възраст

от 2 до < 18 години СГ се състоят от нискомолекулен хепарин (LMWH), нефракциониран хепарин (UFH) или антагонисти на витамин К (VKA). Стандартните грижи при пациентите на възраст от 28 дни до < 2 години са ограничени до хепарин (UFH или LMWH). Основната фаза на лечение продължава от 42 до 84 дни при пациентите на възраст < 2 години и 84 дни при участниците на възраст > 2 години. Участниците на възраст от 28 дни до < 18 години, които са рандомизирани да получават апиксабан, имат възможност да продължат лечението с апиксабан за 6 до 12 допълнителни седмици във фазата на продължението.

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от всички потвърдени чрез образно изследване и потвърдени симптоматични и асимптоматични случаи на рецидивиращ ВТЕ, както и смърт, свързана с ВТЕ. В нито една от групите на лечение няма пациент със смърт, свързана с ВТЕ. Общо 4 (2,8%) пациенти в групата на апиксабан и 2 (2,8%) пациенти в групата на СГ имат най-малко 1 случай на потвърдено симптоматично или асимптоматично събитие на рецидивиращ ВТЕ.

Медианата на продължителността на експозицията при 143 лекувани пациенти в рамото на апиксабан е 84,0 дни. Експозицията превишава 84 дни при 67 (46,9%) пациенти. Първичната крайна точка за безопасност, съставена от масивно и CRNM кървене, е наблюдавано при 2 (1,4%) пациенти на апиксабан спрямо 1 (1,4%) пациент на стандартни грижи с RR 0,99 (95% CI 0,1;10,8). Във всички случаи това се отнася за CRNM кървене. Малко кървене се съобщава при 51 (35,7%) пациенти в групата на апиксабан и 21 (29,6%) пациенти в групата на СГ с RR 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Масивно кървене се определя като кървене, което отговаря на един или повече от следните критерии: а (i) летално кървене; ii) клинично изявено кървене, свързано с намаляване на Hgb с най-малко 20 g/l (2 g/dl) за период от 24 часа; (iii) кървене, което е ретроперитонеално, белодробно, вътречерепно или по друг начин засяга централната нервна система; и (iv) кървене, което налага хирургическа интервенция в условия на операционна (включително интервенционална радиология).

CRNM кървене се дефинира като кървене, което удовлетворява едно или и двете от следните: (i) изявено кървене, за което се прилага кръвен продукт и което не се дължи пряко на подлежащо медицинско заболяване на участника и (ii) кървене, което изисква медицинска или хирургическа намеса за възстановяване на хемостазата, в условия, различни от тези на операционна.

Малко кървене се определя като всяко изявено кървене или кървене на база макроскопски данни, което не отговаря на горните критерии нито за масивно кървене, нито за клинично значимо, немасивно кървене. Менструалното кървене е класифицирано като малко кървене, а не като клинично значимо немасивно.

При 53 пациенти, които влизат във фазата на продължение и са лекувани с апиксабан, не се съобщава за събития на симптоматичен и асимптоматичен рецидивиращ ВТЕ или свързана с ВТЕ смърт. Нито един от пациентите във фазата на продължението няма събитие, оценено като масивно или CRNM кървене. Осем (8/53; 15,1%) пациенти във фазата на продължението получават малко кървене.

Има 3 смъртни случая в групата на апиксабан и 1 смъртен случай в групата на СГ, като всичките са оценени от изследователя като несвързани с лечението. Нито един от смъртните случаи не се дължи на ВТЕ или събитие на кървене според оценката, извършена от независима комисия за оценка на събитията.

Базата данни за безопасност на апиксабан при педиатрични пациенти е базирана на проучване CV185325 за лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ, допълнена от проучване

PREVAPIX-ALL и проучване SAXOPHONE за първична профилактика на ВТЕ и проучване с единична доза CV185118. То включва 970 педиатрични пациенти като 568 от тях получават апиксабан.

Няма одобрено педиатрично показание за първична профилактика на ВТЕ.

Профилактика на ВТЕ при педиатрични пациенти с остра лимфобластна левкемия или лимфобластен лимфом (ОЛЛ, ЛЛ)

В проучването PREVAPIX-ALL общо 512 пациенти на възраст от ≥ 1 до < 18 години с новодиагностицирани ОЛЛ или ЛЛ, получаващи индукционна химиотерапия, включително аспарагиназа чрез имплантирано устройство за централен венозен достъп, са рандомизирани 1:1 в открито изпитване да получават тромبوпрофилактика с апиксабан или стандартни грижи (без системна антикоагулация). Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи 2,5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 13). Апиксабан се предлага като таблетка от 2,5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Медианата на продължителността на експозицията в рамото с апиксабан е 25 дни.

Таблица 13: Дозировка на апиксабан в проучването PREVAPIX-ALL

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до $< 10,5$ kg	0,5 mg два пъти дневно
10,5 до < 18 kg	1 mg два пъти дневно
18 до < 25 kg	1,5 mg два пъти дневно
25 до < 35 kg	2 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	2,5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от потвърдена симптоматична и асимптоматична нелетална дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, церебрална венозна синусова тромбоза и смърт, свързана с венозен тромбоемболизъм. Честотата на първичната крайна точка за ефикасност е 31 (12,1%) в рамото на апиксабан спрямо 45 (17,6%) в рамото на стандартни грижи. Намалването на относителния риск не достига значимост.

Крайните точки за безопасност са потвърдени по критериите на ISTH. Първичната крайна точка за безопасност - масивно кървене, настъпва при 0,8% от пациентите във всяко терапевтично рамо. CRNM кървене настъпва при 11 пациенти (4,3%) в рамото на апиксабан и при 3 пациенти (1,2%) в рамото на стандартни грижи. Най-честото събитие на CRNM кървене, допринасящо за разлика в лечението, е лек до умерен по интензитет епистаксис. Събития на малък кръвоизлив настъпват при 37 пациенти в рамото на апиксабан (14,5%) и при 20 пациенти (7,8%) в рамото на стандартни грижи.

Профилактика на тромбоемболизъм (ТЕ) при педиатрични пациенти с вродено или придобито сърдечно заболяване

SAXOPHONE е рандомизирано 2:1, открито, многоцентрово, сравнително проучване при пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години с вродено или придобито сърдечно заболяване, при които е необходима антикоагулация. Пациентите получават или апиксабан, или стандартни грижи за тромبوпрофилактика с антагонист на витамин К или хепарин с ниско молекулно тегло. Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи доза 5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 14). Апиксабан се предлага като таблетка от 5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Средната продължителност на експозицията в рамото с апиксабан е 331 дни.

Таблица 14: Дозировка на апиксабан в проучването SAXOPHONE

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до < 9 kg	1 mg два пъти дневно
9 до < 12 kg	1,5 mg два пъти дневно
12 до < 18 kg	2 mg два пъти дневно
18 до < 25 kg	3 mg два пъти дневно
25 до < 35 kg	4 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за безопасност, съставена от потвърдено, дефинирано според ISTH масивно и CRNM кървене, настъпва при 1 (0,8%) от 126 пациенти в рамото на апиксабан и при 3 (4,8%) от 62 пациенти в рамото на стандартни грижи. Вторичната крайна точка за безопасност на оценено, масивно, CRNM кървене и всички събития на кървене са сходни по честота в двете терапевтични рамена. Вторичната крайна точка за безопасност на прекратяване на лекарството поради нежелано събитие, непоносимост или кървене е съобщена при 7 (5,6%) участници в рамото на апиксабан и при 1 (1,6%) участник в рамото на стандартни грижи. При никой от пациентите в двете терапевтични рамена не настъпва тромбоемболично събитие. В никое от терапевтичните рамена няма смъртни случаи.

Това проучване е с проспективен дизайн за дескриптивна ефикасност и безопасност поради очакваната ниска честота на събития на ТЕ и на кървене в тази популация. Поради наблюдаваната ниска честота на ТЕ в това проучване е невъзможно извършването на категорична оценка на съотношението полза/риск.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията за лечение на венозен тромбоемболизъм с Elixquis в една или повече подгрупи на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При възрастни абсолютната бионаличност на апиксабан е приблизително 50% за дози до 10 mg. Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимални концентрации (C_{max}) 3 до 4 часа след приема на таблетката. Приемът с храна не повлиява AUC или C_{max} на апиксабан при доза 10 mg. Апиксабан може да се приема със или без храна.

Фармакокинетиката на апиксабан е линейна с пропорционално на дозата увеличение на експозицията при доза 10 mg перорално. При дози ≥ 25 mg апиксабан показва ограничена от разтварянето резорбция с намалена бионаличност. Параметрите на експозиция на апиксабан показват ниска до умерена вариабилност, отразена чрез интра- и интериндивидуална вариабилност, съответно ~20% CV и ~30% CV.

След перорално приложение на 10 mg апиксабан като 2 натрошени таблетки по 5 mg, разтворени в 30 ml вода, експозицията е сравнима с тази след перорално приложение на 2 цели таблетки по 5 mg. След перорално приложение на 10 mg апиксабан като 2 натрошени таблетки по 5 mg с 30 g ябълково пюре C_{max} и AUC са по-ниски съответно с 21% и 16% в сравнение с приложението на 2 цели таблетки по 5 mg. Намалението на експозицията не се счита за клинично значимо.

След приложение на натрошена таблетка апиксабан 5 mg, разтворена в 60 ml G5W и въведена чрез назогастрална сонда, експозицията е подобна на тази, наблюдавана в други клинични

проучвания, включващи здрави индивиди, които получават еднократна перорална доза апиксабан 5 mg под формата на таблетка.

Като се отчита предвидимият, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на апиксабан, резултатите от проведените проучвания за бионаличността са приложими за по-ниски дози апиксабан.

Педиатрична популация

Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимална концентрация (C_{max}) при педиатрични пациенти приблизително 2 часа след приложение на единична доза.

Разпределение

При възрастни свързането с плазмените протеини е приблизително 87%. Обемът на разпределение (V_{ss}) е приблизително 21 литра.

Липсват данни за свързането на апиксабан с плазмените протеини, специфично за педиатричната популация.

Биотрансформация и елиминиране

Апиксабан има няколко пътища на елиминиране. Около 25% от приложената доза апиксабан при възрастни се открива под формата на метаболити, като по-голямата част се елиминират с фекалиите. При възрастни бъбречната екскреция на апиксабан представлява около 27% от общия клирънс. При клинични и неклинични изпитвания се наблюдава съответно допълнително участие на билиарна и директна чревна екскреция.

При възрастни апиксабан има общ клирънс около 3,3 l/час и полуживот около 12 часа.

При педиатрични пациенти апиксабан е с общ привиден клирънс от около 3,0 l/h.

О-диметилиране и хидроксилиране на 3-оксопиперидинилната група са основните пътища на биотрансформация. Апиксабан се метаболизира основно чрез CYP3A4/5 и по-малко чрез CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Непромененият апиксабан е основният, свързан с активното вещество, компонент в човешката плазма без наличие на активни циркулиращи метаболити. Апиксабан е субстрат на транспортните протеини, P-gp и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP).

Старческа възраст

При пациентите в старческа възраст (над 65 години) плазмените концентрации са по-високи от тези при по-младите пациенти, като средните стойности на AUC са около 32% по-високи и няма разлика по отношение на C_{max} .

Бъбречно увреждане

Нарушената бъбречна функция не повлиява пиковите концентрации на апиксабан. Наблюдава се увеличение на експозицията на апиксабан, което корелира с намаляването на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При индивиди с леко (креатининов клирънс 51-80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15-29 ml/min) бъбречно увреждане, плазмените концентрации на апиксабан (AUC) са съответно повишени с 16, 29 и 44% в сравнение с индивиди с нормален креатининов клирънс. Бъбречното увреждане няма очевиден ефект върху връзката между плазмените концентрации на апиксабан и инхибирането на активността на анти-фактор Ха.

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease – ERSД) АUC на апиксабан нараства с 36% при приложение на единична доза апиксабан 5 mg веднага след хемодиализа, в сравнение с тази, наблюдавана при лица с нормална бъбречна функция. Хемодиализата, започната два часа след приложение на единична доза апиксабан 5 mg, намалява АUC на апиксабан с 14% при лицата с ERSД, съответстващо на диализен клирънс на апиксабан 18 ml/min. По тази причина е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективно средство за овладяване на предозиране с апиксабан.

При педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години, тежко бъбречно увреждане се дефинира като изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) под 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност (BSA). В проучване CV185325 при пациенти на възраст под 2 години праговите стойности, определящи тежко бъбречно увреждане по пол и постнатална възраст, са обобщени в Таблица 15 по-долу; всяка съответства на eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA за пациентите на възраст ≥ 2 години.

Таблица 15: Прагове на eGFR за допустимост в проучване CV185325

Постнатална възраст (пол)	Референтен диапазон на GFR (ml/min/1,73 m ²)	Праг за допустимост на eGFR*
1 седмица (мъжки и женски)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 седмици (мъжки и женски)	66 ± 25	≥ 12
> 8 седмици до < 2 години (мъжки и женски)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 години (мъжки и женски)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 години (мъжки)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 години (женски)	126 ± 22	≥ 30

*Прагови стойности за допустимост за участие в проучване CV185325, където изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) е изчислена по актуализираната формула на Schwartz до леглото на болния (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Тези прагови стойности съгласно протокола съответстват на eGFR, под които се счита, че проспективният пациент има „незадоволителна бъбречна функция“, която изключва участие в проучването CV185325. Всяка прагова стойност се дефинира като eGFR < 30% от 1 стандартно отклонение (SD) под референтния диапазон на GFR по отношение на възрастта и пола. Праговите стойности за пациентите на възраст < 2 години съответстват на eGFR < 30 ml/min/1,73 m², общоприетото определение за тежка бъбречна недостатъчност при пациенти на възраст > 2 години.

Педиатричните пациенти със скорост на гломерулна филтрация ≤ 55 ml/min/1,73 m² не участват в проучване CV185325, въпреки че тези с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до < 60 ml/min/1,73 m² BSA) са допустими. Въз основа на данни при възрастни и ограничени данни при всички, лекувани с апиксабан педиатрични пациенти не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Апиксабан не се препоръчва при педиатрични пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. Точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

В едно проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане Child-Pugh клас А скор 5 (n=6) и 6 (n=2), и 8 пациенти с умерено чернодробно заболяване Child-Pugh клас В скор 7 (n=6) и 8 (n=2) с контролна група от 16 здрави доброволци, фармакокинетичните и фармакодинамични параметри при еднократна доза апиксабан 5 mg не се променят при пациентите с чернодробно увреждане. Промените в анти-фактор Ха активността и INR са сравними между пациентите с лека до умерено чернодробно увреждане и здравите индивиди.

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Пол

Експозицията на апиксабан е приблизително 18% по-висока при жени отколкото при мъже.

Разликите във фармакокинетичните свойства, свързани с пола, не са проучвани при педиатрични пациенти.

Етнически произход и раса

Резултатите от проучвания фаза I не показват значими различия във фармакокинетиката на апиксабан между пациенти от бялата раса, азиатци и афроамериканци. Находките от популационен фармакокинетичен анализ при пациенти, лекувани с апиксабан, в повечето случаи съответстват на резултатите от фаза I.

Разликите във фармакокинетичните свойства, свързани с етническия произход и расата, не са проучвани при педиатрични пациенти.

Телесно тегло

В сравнение с експозицията на апиксабан при пациенти с телесно тегло 65 до 85 kg, телесно тегло >120 kg се свързва с приблизително 30% по-ниска експозиция, а телесно тегло < 50 kg се свързва с около 30% по-висока експозиция.

Приложението на апиксабан при педиатрични пациенти е по схема с фиксирана доза според телесното тегло.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

При възрастни връзката фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД) между плазмената концентрация на апиксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (анти-фактор Ха активност [АХА], INR, РТ, аРТТ) е оценена след прилагане на дози в широк диапазон (0,5–50 mg). Връзката между плазмената концентрация на апиксабан и анти-фактор Ха активността най-добре се описва с линеен модел. Връзката фармакокинетика/фармакодинамика, наблюдавана при пациенти, корелира с тази, установена при здрави индивиди.

Подобно на това резултатите от оценка на ФК/ФД на апиксабан при педиатрични пациенти сочат линейна връзка между концентрацията и АХА. Това е съпоставимо с документираната преди това връзка при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, фертилитет и ембрио-фетално развитие, и ювенилна токсичност.

Основните наблюдавани ефекти в проучванията за токсичност при многократно прилагане са тези, свързани с фармакодинамичното действие на апиксабан върху параметрите на кръвосъсирването. В проучванията за токсичност е установена тенденция към малко или липса на увеличение на склонността към кръвене. Въпреки това, тъй като това може да се дължи на по-ниска чувствителност на животинските видове в сравнение с хора, този резултат трябва да се интерпретира с повишено внимание, когато се екстраполира при хора.

В млякото на плъхове е установено високо съотношение мляко/майчина плазма (C_{max} около 8, АUC около 30), което вероятно се дължи на активен транспорт в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/PVdC-алуминиево фолио. Картонени опаковки по 14, 20, 28, 56, 60, 168 и 200 филмирани таблетки.

Перфорирани блистери с единични дози от PVC/PVdC-алуминиево фолио по 100 x 1 филмирана таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 май 2011 г.

Дата на последно подновяване: 11 януари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 0,15 mg гранули в капсули за отваряне

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 0,15 mg апиксабан

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула с 0,15 mg съдържа до 124 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули в капсули за отваряне

Гранулите са бели до почти бели. Те се доставят в твърди капсули с прозрачно тяло и жълта непрозрачна капачка, която трябва да се отвори преди приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти с тегло 4 kg $\leq 5 kg$

Лечението с апиксабан при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години трябва да се започне най-малко 5 дни след първоначалната парентерална антикоагулантна терапия (вж. точка 5.1).

Препоръчителната доза апиксабан се базира на телесното тегло на пациента, както е показано в Таблица 1. Дозата трябва да се коригира според теглото в хода на лечението. При пациенти с тегло ≥ 35 kg може да се прилагат Eliquis 2,5 mg и 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно, без да се превишава максималната дневна доза. За указания относно дозирането вижте кратките характеристики на продукта на Eliquis 2,5 mg и 5 mg филмирани таблетки.

За стойности на телесното тегло, които не са посочени в таблицата за дозата, не могат да бъдат дадени препоръки за дозата.

Таблица 1: Препоръки за дозата при лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти, според теглото в kg (след първоначална парентерална антикоагулантна терапия)

Лекарствени форми	Телесно тегло (kg)	Дни 1- 7		Ден 8 и след това	
		Схема на прилагане	Максимална дневна доза	Схема на прилагане	Максимална дневна доза
Гранули в капсули за отваряне 0,15 mg	4 до < 5	0,6 mg два пъти дневно	1,2 mg	0,3 mg два пъти дневно	0,6 mg
Обвити гранули в саше 0,5 mg; 1,5 mg; 2,0 mg	5 до < 6	1 mg два пъти дневно	2 mg	0,5 mg два пъти дневно	1 mg
	6 до < 9	2 mg два пъти дневно	4 mg	1 mg два пъти дневно	2 mg
	9 до < 12	3 mg два пъти дневно	6 mg	1,5 mg два пъти дневно	3 mg
	12 до < 18	4 mg два пъти дневно	8 mg	2 mg два пъти дневно	4 mg
	18 до < 25	6 mg два пъти дневно	12 mg	3 mg два пъти дневно	6 mg
	25 до < 35	8 mg два пъти дневно	16 mg	4 mg два пъти дневно	8 mg
Филмирани таблетки 2,5 mg и 5,0 mg	≥ 35	10 mg два пъти дневно	20 mg	5 mg два пъти дневно	10 mg

Съгласно препоръките за лечение на ВТЕ при педиатрични пациенти, продължителността на общото лечение трябва да се индивидуализира след внимателна оценка на ползата от лечението и риска от кървене (вж. точка 4.4).

Пропуснатата доза

Пропуснатата сутрешна доза трябва да се приеме незабавно след като се забележи, че е пропусната, и може да се приеме заедно с вечерната доза. Пропуснатата вечерна доза може да се приеме само същата вечер и пациентът не трябва да приема две дози следващата сутрин. Пациентът трябва да продължи с приема на обичайната доза два пъти дневно съгласно препоръката на следващия ден.

Преминаване

Преминаване на лечението с парентерални антикоагуланти към Elixquis (и обратното) може да се извърши при следващата планирана доза (вж. точка 4.5). Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно.

Преминаване от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Elixquis

Когато прехвърляте пациенти от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Elixquis, варфаринът или другото лечение с VKA трябва да се спре и Elixquis следва да се започне, когато международното нормализирано отношение (INR) $e < 2$.

Преминаване от Elixquis към лечение с VKA

Липсват данни при педиатрични пациенти.

Когато прехвърляте пациенти от Elixquis към лечение с VKA, приложението на Elixquis трябва да продължи поне 2 дни след започване на терапията с VKA. След 2 дни съвместно приложение на Elixquis с VKA терапия, INR трябва да се измери преди следващата планирана доза Elixquis. Съвместното приложение на Elixquis с VKA терапия трябва да продължи, докато INR $e \geq 2$.

Бъбречно увреждане

Възрастни пациенти

При възрастни пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане са приложими следните препоръки:

- за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2);
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dl (133 микромола/l) на възраст ≥ 80 години или с телесно тегло ≤ 60 kg, е необходимо намаляване на дозата (за повече подробности вижте Кратката характеристика на продукта за Eliquis 2,5 mg филмирани таблетки). Не се налага корекция на дозата, ако липсват други критерии за намалението ѝ (възраст, телесно тегло) (вж. точка 5.2).

При възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) са приложими следните препоръки (вж. точки 4.4 и 5.2):

- за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан;
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF, пациентите трябва да получават по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно.

Липсва клиничен опит при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или при пациенти на диализа и по тази причина приемът на апиксабан не се препоръчва (вж. Точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Въз основа на данните при възрастни и ограничените данни при педиатрични пациенти (вж. Точка 5.2), не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Апиксабан не се препоръчва при педиатрични пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Употребата на Eliquis е противопоказана при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва употребата му при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Трябва да се използва внимателно при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child Pugh A или B). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

При клиничните проучвания са били изключени от участие пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST) >2 пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин $\geq 1,5$ пъти над горната граница на нормата. По тази причина Eliquis трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). Преди започване на Eliquis е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

Телесно тегло

Приложението на апиксабан при педиатрични пациенти е по схема с фиксирана доза според телесното тегло (вж. точка 4.2).

Пол

Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eliquis при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години не са установени при показания, различни от лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ. Липсват данни при новородени и за други показания (вж. също точка 5.1). Поради това Eliquis не се препоръчва за употреба при новородени и при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години при показания, различни от лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ.

Безопасността и ефикасността на Eliquis при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени за показанието профилактика на тромбоемболизъм. Наличните понастоящем данни за профилактика на тромбоемболизъм са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение

Всяка капсула за отваряне е само за еднократна употреба.

Капсулата за отваряне НЕ трябва да се поглъща. Капсулата трябва да се отвори и цялото съдържание трябва да се изсипе в течност и да се приеме. Eliquis гранули трябва да се смесят с вода или адаптирано мляко за бебета, както е описано в указанията за употреба. Течната смес трябва да се приложи в рамките на 2 часа след приготвянето. При пациенти, които имат затруднения с преглъщането, течната смес може да бъде приложена чрез гастростомна и назогастрална сонда.

Подробни указания за употребата на този лекарствен продукт са предоставени в указанията за употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Клинично значимо активно кървене.
- Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 5.2).
- Лезии или състояние, които се оценяват като значим риск за масивно кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, наскоро извършена мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или подозирани езофарингеални варици, артерио-венозни малформации, съдови аневризми или тежки интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.
- Съпътстващото лечение с всяко друго противосъсирващо средство, напр. нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (еноксапарин, далтепарин и т.н.), хепаринови деривати (фондапаринукс и т.н.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, дабигатран етексилат и т.н.), освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго (вж. точка 4.2), когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проводимостта на централен венозен или артериален

катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизлив

Както и при другите антикоагуланти, пациентите, лекувани с апиксабан, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене. Препоръчва се внимателното му приложение при заболявания с повишен риск от кръвоизлив. Употребата на апиксабан трябва да бъде преустановена, ако настъпи тежка хеморагия (вж. точки 4.8 и 4.9).

Въпреки че лечението с апиксабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на анти-фактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, където информацията за експозиция на апиксабан може да помогне за вземането на информирани клинични решения, например предозиране и спешна операция (вж. точка 5.1).

Налично е специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа), антагонизиращо фармакодинамичния ефект на апиксабан при възрастни. Безопасността и ефикасността му обаче не са установени при педиатрични пациенти (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). Може да се и обмисли трансфузия на прясно замразена плазма, приложение на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Липсва обаче клиничен опит при употребата на продукти с 4-факторен PCC за неутрализиране на кървенето при педиатрични и възрастни пациенти, получили апиксабан.

Взаимодействие с други лекарствени продукти, имащи ефект върху хемостазата

Съпътстващото приложение с всеки друг антикоагулант е противопоказано поради увеличения риск от кървене (вж. точка 4.3).

Съпътстващото приложение на апиксабан с антитромботични средства увеличава риска от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание, ако пациентите се лекуват съпътстващо със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI), или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина.

Други инхибитори на тромбоцитната агрегация не се препоръчват едновременно с апиксабан след операция (вж. точка 4.5).

При пациенти с предсърдно мъждене и състояния, които налагат моно или двойна антитромбоцитна терапия, трябва да се направи внимателна оценка на потенциалните ползи спрямо потенциалните рискове преди комбиниране на това лечение с апиксабан.

В проучване CV185325 не се съобщава за клинично важни събития на кървене при 12-те педиатрични пациенти, лекувани същевременно с апиксабан и ASA \leq 165 mg дневно.

Пациенти със сърдечно клапно протезиране

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти със сърдечни клапни протези и поради това употребата на апиксабан не се препоръчва.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs), включително апиксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройнопозитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела и антитела срещу бета-2-гликопротеин I), лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонист на витамин К.

Операция и инвазивни процедури

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 48 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с умерен или висок риск от кървене. Това включва интервенции, за които вероятността от клинично значимо кървене не може да бъде изключена или за които рискът от кървене би бил неприемлив.

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 24 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с нисък риск от кървене. Това включва интервенции, за които всяко кървене, което се появява, се очаква да е минимално, некритично като локация или лесно контролируемо.

Ако операцията или инвазивните процедури не могат да бъдат отложени, трябва да се подходи с нужното внимание, като се вземе предвид повишения риск от кървене. Рискът от кървене трябва да бъде оценен спрямо спешността на интервенцията.

Лечението с апиксабан трябва да се възобнови веднага щом е възможно след инвазивната процедура или хирургичната интервенция, при условие че клиничната ситуация позволява това и е постигната адекватна хемостаза (за кардиоверзио вж. точка 4.2).

При пациентите, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене, лечението с апиксабан не е необходимо да се прекъсва (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Временно спиране

Спирането на антикоагуланти, включително апиксабан, поради активно кървене, елективна хирургия или инвазивни процедури, поставя пациентите в повишен риск от тромбоза. Отклонения в терапията трябва да се избягват и, ако антикоагулацията с апиксабан трябва временно да бъде спряна по каквато и да е причина, лечението трябва да бъде възобновено веднага щом е възможно.

Спинална/епидурална анестезия или пункция

Липсват данни за времето на поставяне или отстраняване на невроаксиален катетър при педиатрични пациенти, докато получават апиксабан. В такива случаи прекратете апиксабан и обмислете приложение на краткодействащ парентерален антикоагулант.

При прилагане на невроаксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или при спинална/епидурална пункция, пациентите, лекувани с антитромботични средства като профилактика срещу тромбоемболични усложнения, са с повишен риск за развитие на епидурални или спинални хематоми, които биха могли да доведат до продължителна или постоянна парализа. Рискът от подобни събития може да е повишен при използването на трайни епидурални катетри в постоперативния период или при съпътстващото използване на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Епидуралният или интратекален катетър трябва да се отстрани най-малко 5 часа преди прилагане на първата доза апиксабан. Рискът може да бъде повишен и при травматично или неколккратно епидурално или спинално пунктиране. Пациентите трябва да бъдат следени често за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция или

дисфункция на пикочния мехур). Ако бъде забелязан неврологичен дефицит, се налага спешна диагностика и лечение. Преди невроаксиална интервенция лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациентите, получаващи антикоагуланти, или при пациентите, на които предстои антикоагулантно лечение като антитромботична профилактика.

Липсва клиничен опит от употребата на апиксабан с трайни интратекални или епидурални катетри. Ако има такава нужда и въз основа на основните фармакокинетични характеристики на апиксабан, необходим е интервал от 20-30 часа (т.е. 2 x времето на полуживот) между последната доза апиксабан и отстраняването на катетъра и най-малко една доза трябва да бъде пропусната преди отстраняване на катетъра. Следващата доза апиксабан трябва да бъде приложена най-малко 5 часа след отстраняване на катетъра. Както при всички нови антикоагулантни лекарствени продукти, опитът с невроаксиална блокада е ограничен и затова се препоръчва особено повишено внимание при прилагане на апиксабан при наличие на невроаксиална блокада.

Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, при които е необходимо извършване на тромболиза или белодробна емболектомия

Апиксабан не се препоръчва като алтернатива на нефракционирания хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или е възможно да бъдат подложени на тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на апиксабан не са установени при посочените клинични ситуации.

Пациенти с активно раково заболяване

Пациентите с активно раково заболяване може да имат висок риск от събития както на венозен тромбоемболизъм, така и на кървене. Когато апиксабан се обмисля за лечение на ДВТ или БЕ при пациенти с раково заболяване, трябва да се направи внимателна оценка на ползите спрямо рисковете (вж. също точка 4.3).

Пациенти с бъбречно увреждане

Педиатрични пациенти

Педиатрични пациенти с тежко бъбречно увреждане не са проучвани и поради това не трябва да получават апиксабан (вж. точки 4.2 и 5.2).

Възрастни пациенти

Ограничени клинични данни сочат, че плазмените концентрации на апиксабан са повишени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min), което може да доведе до повишен риск от кървене. За профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt), е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2).

За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAf, пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) и пациенти със серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dl (133 микромола/l) на възраст ≥ 80 години или с телесно тегло ≤ 60 kg, трябва да се прилага по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

При пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или пациенти, подложени на диализа, липсва клиничен опит, поради което приемът на апиксабан не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2).

Телесно тегло

При възрастни ниското телесно тегло (< 60 kg) може да увеличи риска от кървене (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Апиксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Прилагането му не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Необходимо е прилагането му с повишено внимание при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A или B) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими ALT/AST >2 пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин $\geq 1,5$ пъти над горната граница на нормата не са били включени в клинични проучвания. Поради тази причина апиксабан трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 5.2). Преди започване на апиксабан е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

Взаимодействие с инхибитори както на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), така и на P-гликопротеин (P-gp)

Липсват клинични данни при педиатрични пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP 3A4 и P-gp (вж. точка 4.5).

Употребата на апиксабан не се препоръчва при пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, например азолови антимикотици (като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и HIV протеазни инхибитори (например ритонавир). Тези лекарствени продукти могат да повишат експозицията на апиксабан 2 пъти (вж. точка 4.5) или повече при наличие на допълнителни фактори, които увеличават експозицията на апиксабан (напр. тежко бъбречно увреждане).

Взаимодействие с индуктори на CYP3A4 и P-gp

Съпътстващата употреба на апиксабан с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може да доведе до около 50% понижение в експозицията на апиксабан. В клинично изпитване при пациенти с предсърдно мъждене са наблюдавани намалена ефикасност и по-висок риск от кървене при едновременно приложение на апиксабан с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp в сравнение с употребата на апиксабан самостоятелно.

При пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp, са приложими следните препоръки (вж. точка 4.5):

- за лечение на ВТЕ не трябва да се използва апиксабан, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана.

Липсват клинични данни при педиатрични пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни индуктори на CYP 3A4 и P-gp (вж. точка 4.5).

Операция на фрактура на тазобедрената кост

Апиксабан не е проучван в клинични проучвания при пациенти, подложени на операция на фрактура на тазобедрената кост, за оценка на ефикасността и безопасността при тези пациенти. По тази причина неговата употреба не се препоръчва при тези пациенти.

Лабораторни показатели

Коагулационните показатели [например протромбиново време (PT), INR и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT)] се повлияват според очакванията от механизма на действие на апиксабан. При очакваната терапевтична доза промените, наблюдавани в тези коагулационни показатели, са малки и във висока степен вариабилни (вж. точка 5.1).

Информация за помощните вещества

Eliquis съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия не са провеждани при педиатричната популация. Предоставените по-долу данни за взаимодействия са получени при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се вземат предвид за педиатричната популация.

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на апиксабан с кетоконазол (400 mg веднъж дневно) - мощен инхибитор както на CYP3A4, така и на P-gp, води до 2-кратно повишение на средната AUC на апиксабан и 1,6 пъти по-висока средна на C_{max} на апиксабан.

Не се препоръчва прилагането на апиксабан при пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори едновременно на CYP3A4 и на P-gp, като азолови антимиотици (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир) (вж. точка 4.4).

Очаква се активните вещества, които не се считат за мощни инхибитори едновременно на CYP3A4 и P-gp, (напр. амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин, верапамил) да повишат плазмената концентрация на апиксабан в по-малка степен. Не е необходима корекция на дозата при едновременното приложение със средства, които не са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp. Например дилтиазем (360 mg веднъж дневно), който се счита за умерен инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на P-gp, води до 1,4 пъти по-висока средна AUC и 1,3 пъти по-висока C_{max} на апиксабан. Напроксен (500 mg, еднократна доза), инхибитор на P-gp, но не и инхибитор на CYP3A4, води до съответно 1,5-кратно и 1,6-кратно повишение на средните AUC и C_{max} на апиксабан. Кларитромицин (500 mg, два пъти дневно), инхибитор на P-gp и силен инхибитор на CYP3A4, води до съответно 1,6-кратно и 1,3-кратно повишение на средните AUC и C_{max} на апиксабан.

Индуктори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на апиксабан и мощния индуктор на CYP3A4 и P-gp, рифампицин, води до около 54% понижаване на средната AUC и 42% понижаване на средната C_{max} на апиксабан. Съпътстващата употреба на апиксабан с други мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на апиксабан. Не е необходимо да се прави корекция на дозата апиксабан при съпътстващо лечение с такива лекарствени продукти, но все пак при пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори

както на СУРЗА4, така и на Р-гр, е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става, за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

Апиксабан не се препоръчва за лечение на ДВТ и БЕ при пациенти, на които се провежда съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на СУРЗА4, така и на Р-гр, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти, инхибитори на тромбоцитната агрегация, SSRI/SNRI и НСПВС

Поради повишения риск от кървене съпътстващото лечение с други антикоагуланти е противопоказано, освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго, когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

След комбинирано прилагане на еноксапарин (40 mg единична доза) с апиксабан (5 mg единична доза) се наблюдава адитивен ефект по отношение на анти-фактор Ха активността.

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно прилагане на апиксабан с ASA 325 mg веднъж дневно.

При едновременно прилагане на апиксабан с клопидогрел (75 mg веднъж дневно) или с комбинацията от клопидогрел 75 mg и ASA 162 mg веднъж дневно, или с празугрел (60 mg, последвани от 10 mg веднъж дневно) при изпитвания във фаза I не е наблюдавано значимо удължаване на времето на кървене или допълнително инхибиране на тромбоцитната агрегация в сравнение с прилагането на антитромбоцитни средства без апиксабан. Увеличенията в коагулационните тестове (PT, INR и aPTT) са консистентни с ефектите при самостоятелно приложение на апиксабан.

Приложението на напроксен (500 mg) - инхибитор на Р-гр, води до 1,5 пъти и 1,6 пъти по-високи средни стойности, съответно на AUC и C_{max} на апиксабан. При апиксабан се наблюдава съответно повишение на стойностите при коагулационните тестове. Не са наблюдавани промени по отношение на ефекта на напроксен върху индуцираната от арахидонова киселина тромбоцитна агрегация и не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след съпътстващо приложение на апиксабан и напроксен.

Въпреки тези находки е възможно при някои индивиди да се наблюдава по-ясно изразен фармакодинамичен отговор, когато антитромбоцитни средства се прилагат едновременно с апиксабан. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на апиксабан със SSRI/SNRI, НСПВС, ASA и/или P2Y12 инхибитори, тъй като тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

Има ограничен опит при едновременното приложение с други инхибитори на тромбоцитната агрегация (като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, дипиридабол, декстран или сулфинпиразон) или тромболитични средства. Тъй като тези средства повишават риска от кървене, едновременното приложение на тези лекарствени продукти с апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.4).

В проучване CV185325 не се съобщава за клинично важни събития на кървене при 12-те педиатрични пациенти, лекувани съпътстващо с апиксабан и ASA \leq 165 mg дневно.

Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на аписабан и атенолол или фамотидин. Едновременното приложение на аписабан 10 mg с атенолол 100 mg не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на аписабан. При едновременното приложение на двата лекарствени продукта, средните стойности на AUC и C_{max} на аписабан са 15% и 18% по-ниски, отколкото при самостоятелно им приложение. Приложението на аписабан 10 mg с фамотидин 40 mg не показва ефект върху AUC или C_{max} на аписабан.

Ефект на аписабан върху други лекарствени продукти

При *in vitro* проучвания на аписабан не е наблюдаван инхибиторен ефект върху активността на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) и е наблюдаван слаб инхибиторен ефект върху активността на CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) при концентрации, които са значимо по-високи от пиковите плазмени концентрации при пациенти. Аписабан не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 при концентрация до 20 μM . Поради това не се очаква аписабан да промени метаболитния клирънс на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими. Аписабан не е значим инхибитор на P-гр.

При изпитвания със здрави доброволци, както е описано по-долу, аписабан не повлиява значително фармакокинетиката на дигоксин, напроксен или атенолол.

Дигоксин

Едновременното приложение на аписабан (20 mg веднъж дневно) и дигоксин (0,25 mg веднъж дневно), P-гр субстрат, не повлиява AUC или C_{max} на дигоксин. Ето защо аписабан не инхибира P-гр медиацията на транспорта на субстрата.

Напроксен

Едновременното приложение на единични дози аписабан (10 mg) и напроксен (500 mg) - често използвано НСПВС, не оказва никакъв ефект върху AUC или C_{max} на напроксен.

Атенолол

Едновременното прилагане на единични дози аписабан (10 mg) и атенолол (100 mg) - често използван бета-блокатор, не повлиява фармакокинетиката на атенолол.

Активен въглен

Приложението на активен въглен намалява експозицията на аписабан (вж. точка 4.9).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията не са провеждани при педиатричната популация. Предоставените по-горе данни за взаимодействията са получени при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се вземат предвид за педиатричната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на аписабан при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на аписабан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали апиксабан или неговите метаболити се екскретират в кърмата при човек. Наличните данни при животни показват екскреция на апиксабан в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

Необходимо е да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/да не се започва лечение с апиксабан, като се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за жената.

Фертилитет

Изпитванията при животни с приложение на апиксабан, не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Eliquis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Възрастни

При възрастни безопасността на апиксабан е изследвана в условията на 7 клинични проучвания фаза III, в които са включени над 21 000 пациенти: над 5 000 пациенти в проучвания за VTEp, над 11 000 пациенти в проучвания за NVAf и над 4 000 пациенти в проучвания за лечение на VTE (VTEt), със средна обща експозиция съответно 20 дни, 1,7 години и 221 дни (вж. точка 5.1).

Чести нежелани реакции са кръвоизлив, контузия, епистаксис и хематом (вж. Таблица 2 относно профила и честотите на нежеланите реакции по показание).

В проучванията за VTEp общо 11% от пациентите, лекувани с апиксабан 2,5 mg два пъти дневно, са получили нежелани реакции. Общата честота на нежеланите реакции, свързани с кървене при прием на апиксабан, е 10% в проучванията на апиксабан спрямо еноксапарин.

В проучванията за NVAf общата честота на нежеланите реакции, свързани с кървене при прием на апиксабан, е 24,3% в проучването на апиксабан спрямо варфарин и 9,6% в проучването на апиксабан спрямо ацетилсалицилова киселина. В проучването на апиксабан спрямо варфарин честотата на масивните гастроинтестинални кръвоизливи по ISTH (включващи кървене от горния гастроинтестинален тракт, кървене от долния гастроинтестинален тракт и ректално кървене) при апиксабан е 0,76% на година. Честотата на масивно вътреочно кървене по ISTH при апиксабан е 0,18% на година.

В проучванията за VTEt общата честота на свързаните с кървене нежелани реакции при прием на апиксабан е 15,6% в проучването на апиксабан спрямо еноксапарин/варфарин и 13,3% в проучването на апиксабан спрямо плацебо (вж. точка 5.1)

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 показва нежеланите реакции, подредени по системно-органен клас и по честота като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) при възрастни за VTEp, NVAf и VTEt и

при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години за VTEt и профилактика на рецидивиращ ВТЕ.

Честотите на съобщените нежеланите реакции в Таблица 2 за педиатрични пациенти са получени от проучване CV185325, в което те получават апиксабан за лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ.

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>				
Анемия	Чести	Чести	Чести	Чести
Тромбоцитопения	Нечести	Нечести	Чести	Чести
<i>Нарушения на имунната система</i>				
Свърхчувствителност, алергичен оток и анафилаксия	Редки	Нечести	Нечести	Общи [†]
Пруритус	Нечести	Нечести	Нечести*	Чести
Ангиоедем	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Мозъчен кръвоизлив [†]	С неизвестна честота	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на очите</i>				
Кървене в окото (включително конюнктивален кръвоизлив)	Редки	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Съдови нарушения</i>				
Кръвоизлив, хематом	Чести	Чести	Чести	Чести
Хипотония (включително процедурна хипотония)	Нечести	Чести	Нечести	Чести
Интраабдоминален кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
Епистаксис	Нечести	Чести	Чести	Много чести
Хемоптиза	Редки	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Кръвоизлив в дихателните пътища	С неизвестна честота	Редки	Редки	С неизвестна честота

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращи ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Гадене	Чести	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревно кървене	Нечести	Чести	Чести	С неизвестна честота
Хемороиден кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Кръвоизлив в устата	С неизвестна честота	Нечести	Чести	С неизвестна честота
Хематохезия	Нечести	Нечести	Нечести	Чести
Ректален кръвоизлив, кървене от венците	Редки	Чести	Чести	Чести
Ретроперитонеален кръвоизлив	С неизвестна честота	Редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>				
Отклонения при изследвания на черния дроб, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта	Нечести	Нечести	Нечести	Чести
Повишена гама-глутаматамилтрансфераза	Нечести	Чести	Чести	С неизвестна честота
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести	Нечести	Чести	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
Кожен обрив	С неизвестна честота	Нечести	Чести	Чести
Алопеция	Редки	Нечести	Нечести	Чести
Еритема мултиформе	С неизвестна честота	Много редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Кожен васкулит	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
Кръвоизлив в мускул	Редки	Редки	Нечести	С неизвестна честота
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
Хематурия	Нечести	Чести	Чести	Чести

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращи ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години
Нефропатия, свързана с антикоагуланти	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
Абнормно вагинално кървене, урогенитално кървене	Нечести	Нечести	Чести	Много чести [§]
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
Кървене на мястото на прилагане	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Изследвания</i>				
Положителен резултат за окултен кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>				
Натъртване	Чести	Чести	Чести	Чести
Постпроцедурен кръвоизлив (включително постпроцедурен хематом, кръвоизлив от рана, хематом на мястото на пробиване на кръвоносен съд и кръвоизлив на мястото на катетъра), раневи секрет, кръвоизлив на мястото на инцизия (включително хематом на мястото на инцизия), кръвоизлив при операция	Нечести	Нечести	Нечести	Чести
Травматичен кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота

* Не са наблюдавани случаи на генарилизиран пруритус в CV185057 (дългосрочна профилактика на ВТЕ).

† Терминът „мозъчен кръвоизлив“ включва всички интракраниални или интраспинални кръвоизливи (т.е. хеморагичен инсулт или кръвоизлив в путамена, церебеларен, интравентрикуларен или субдурален кръвоизлив).

‡ Това включва анафилактична реакция, лекарствена свръхчувствителност и свръхчувствителност.

§ Включва обилно менструално кървене, интерменструално кървене и вагинално кървене.

Употребата на аписабан може да е свързана с повишен риск от окултно или изязено кървене от тъкан или орган, което може да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите

и тежестта ще са различни в зависимост от местоположението и степента или обхвата на кървенето (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността на апиксабан е изследвана в 1 клинично проучване фаза I и 3 клинични проучвания фаза II/III, включващи 970 пациенти. От тези пациенти, 568 получават една или повече дози апиксабан със средна обща експозиция съответно 1, 24, 331 и 80 дни (вж. точка 5.1). Пациентите получават коригирани според теглото дози апиксабан в лекарствена форма, подходяща за възрастта.

Като цяло профилът на безопасност на апиксабан при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години е сходен с този при възрастни и по принцип е съпоставим в рамките на различните педиатрични възрастови групи.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при педиатрични пациенти са епистаксис и абнормно вагинално кървене (вж. Таблица 2 за профила на нежеланите реакции и честотите по показание).

При педиатрични пациенти епистаксис (много чести), абнормно вагинално кървене (много чести), свръхчувствителност и анафилаксия (чести), пруритус (чести), хипотония (чести), хематохезия (чести), повишена аспартат аминотрансфераза (чести), алопеция (чести) и постпроцедурно кървене (чести) се съобщават по-често в сравнение с възрастни пациенти, лекувани с апиксабан, но в същата категория по честота, както при педиатрични пациенти в рамото на стандартни грижи (СГ); единственото изключение е абнормното вагинално кървене, което се съобщава като често в рамото на СГ. При всички, с изключение на един случай, се съобщава за повишение на чернодробните трансминази при педиатрични пациенти, получаващи съпътстваща химиотерапия за подлежащо злокачествено заболяване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#)

4.9 Предозиране

Предозирането на апиксабан може да доведе до повишен риск от кървене. В случай на хеморагични усложнения лечението трябва да се прекрати и източникът на кървене да се установи. Трябва да се обмисли възможността за прилагане на подходящо лечение, например хирургична хемостаза, трансфузия на прясно замразена плазма или прилагането на неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха (вж. точка 4.4).

При контролирани клинични проучвания перорално приложеният апиксабан при здрави възрастни доброволци в дози до 50 mg дневно в продължение на 3 до 7 дни (25 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни или 50 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни) не води до клинично значими нежелани реакции.

При здрави възрастни индивиди приложението на активен въглен 2 и 6 часа след поглъщането на доза 20 mg апиксабан намалява средната AUC на апиксабан със съответно 50% и 27% и няма ефект върху C_{max} . Когато апиксабан е приложен самостоятелно, средният полуживот на апиксабан намалява от 13,4 часа на съответно 5,3 часа и 4,9 часа при приложение на активен въглен 2 и 6 часа след апиксабан. Ето защо приложението на активен въглен може да е от полза за овладяване на предозиране или случайно поглъщане на апиксабан.

Хемодиализата понижава AUC на апиксабан с 14% при възрастни участници с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) при перорално приложение на единична доза апиксабан 5 mg. По тази причина е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективен начин за овладяване на предозиране с апиксабан.

В случаите, когато е необходимо неутрализиране на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неовладяно кървене, е налично неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха (андексанет алфа) за възрастни (вж. точка 4.4). Може да се обсъди също прилагане на концентрати на протромбинов комплект (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Обратимостта на фармакодинамичните ефекти на апиксабан, показана чрез промени в теста за образуване на тромбин, е видна в края на инфузията и достига изходни стойности в рамките на 4 часа след началото на 30-минутна инфузия с 4-факторен PCC при здрави индивиди. Липсва обаче клиничен опит от употребата на продукти с 4-факторен PCC за спиране на кървенето при индивиди, приели апиксабан. Понастоящем липсва опит от употребата на рекомбинантен фактор VIIa при индивиди, лекувани с апиксабан. Рекомбинантен фактор VIIa може да се приложи повторно и дозата да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето.

При педиатрични пациенти не е установено специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа), антагонизиращо фармакодинамичния ефект на апиксабан при педиатрични пациенти (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). Може да се обмисли трансфузия на прясно замразена плазма или прилагане на концентрати на протромбинов комплект (PCC), или рекомбинантен фактор VIIa.

В случаи на масивно кървене, в зависимост от конкретните възможности, трябва да се вземе предвид консултация със специалист по коагулационни нарушения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF02

Механизъм на действие

Апиксабан е мощен перорален, обратим, директен и високо селективен инхибитор на активното място на фактор Ха. Той не се нуждае от антитромбин III за антитромботична активност. Апиксабан инхибира свободния и тромб-свързан фактор Ха и протромбиназната активност. Апиксабан няма директен ефект върху тромбоцитната агрегация, но индиректно инхибира тромбоцитната агрегация, индуцирана от тромбин. Като инхибира фактор Ха, апиксабан предотвратява формирането на тромбин и образуването на тромби. Предклинични проучвания на апиксабан при животински модели показват антитромботична ефикасност при профилактиката на артериална и венозна тромбоза в дози, които запазват хемостазата.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на апиксабан са отражение на механизма на действие (инхибиране на фактор Ха). В резултат на инхибирането на фактор Ха, апиксабан удължава коагулационните тестове като протромбиново време (PT), INR (международно нормализирано съотношение) и активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT). При възрастни промените, наблюдавани при тези коагулационни тестове при очакваната терапевтична доза, са малки и до голяма степен варират. Не се препоръчва използването им за оценка на фармакодинамичните ефекти на апиксабан. При теста за формиране на тромбин апиксабан

намалява потенциала на ендогенния тромбин, мярка за формирането на тромбин в човешка плазма.

Апиксабан показва също анти-фактор Ха активност (АХА), както се вижда от понижението на фактор Ха ензимната активност с много от готовите АХА китове на пазара, като обаче резултатите се различават при отделните китове. Резултатите от проучвания на апиксабан при педиатрични пациенти сочат, че линейната връзка между концентрацията на апиксабан и АХА е съпоставима с документираната преди това връзка при възрастни. Това подкрепя документирания механизъм на действие на апиксабан като селективен инхибитор на FXa. Резултатите за АХА, представени по-долу, са получени с използване на теста STA®Liquid Anti-Xa apixaban.

В рамките на групата с тегло от 9 до ≥ 35 kg в проучване CV185155 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и на максималната АХА е между 27,1 (22,2) ng/ml и 71,9 (17,3) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ 30,3 (22) ng/ml и 80,8 (16,8) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно.

В рамките на групата с тегло от 6 до ≥ 35 kg в проучване CV185362 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и на максималната АХА е между 67,1 (30,2) ng/ml и 213 (41,7) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ 71,3 (61,3) ng/ml и 230 (39,5) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 5 mg два пъти дневно.

В рамките на групата с тегло от 6 до ≥ 35 kg в проучване CV185325 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и на максималната АХА е между 47,1 (57,2) ng/ml и 146 (40,2) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ 50 (54,5) ng/ml и 144 (36,9) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 5 mg два пъти дневно.

Прогнозната експозиция в стационарно състояние и активността на анти-фактор Ха за педиатричните проучвания предполага, че флукуацията на концентрацията на апиксабан от пикова до най-ниска концентрация в стационарно състояние и на нивата на АХА са приблизително 3-кратни (мин., макс.: 2,65 – 3,22) в общата популация.

Въпреки че при лечението с апиксабан не се изисква рутинно проследяване на експозицията, калибрирани количествени анти-фактор Ха анализи може да са полезни в изключителни ситуации, когато информация за експозицията може да е полезна за вземане на клинични решения, напр. предозиране и спешна хирургична операция.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години

Проучване CV185325 е рандомизирано, активно-контролирано, открито, многоцентрово проучване на апиксабан за лечение на ВТЕ при педиатрични пациенти. Това дескриптивно проучване на ефикасността и безопасността включва 217 педиатрични пациенти; при които се налага антикоагулантно лечение за ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ; 137 пациенти във възрастова група 1 (12 до < 18 години), 44 пациенти във възрастова група 2 (2 до < 12 години), 32 пациенти във възрастова група 3 (28 дни до < 2 години) и 4 пациенти във възрастова група 4 (от раждане до < 28 дни). Индекс на ВТЕ е потвърден, както чрез образна диагностика, така и чрез независима оценка. Преди рандомизирането пациентите са лекувани със стандартна антикоагулантна терапия за период до 14 дни (средната (SD),

продължителността на лечението със стандартна антикоагулантна терапия преди започване на лекарството по проучването е 4,8 (2,5) дни, а 92,3% от пациентите започват ≤ 7 дни). Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 на подходяща за възрастта лекарствена форма на апиксабан (дозите са коригирани за еквивалентна на теглото натоварваща доза при възрастни - 10 mg два пъти дневно за 7 дни, последвано от 5 mg два пъти дневно) или СГ. При пациентите на възраст от 2 до < 18 години СГ се състоят от нискомолекулен хепарин (LMWH), нефракциониран хепарин (UFH) или антагонисти на витамин К (VKA). Стандартните грижи при пациентите на възраст от 28 дни до < 2 години са ограничени до хепарин (UFH или LMWH). Основната фаза на лечение продължава от 42 до 84 дни при пациентите на възраст < 2 години и 84 дни при пациентите на възраст > 2 години. Пациентите на възраст от 28 дни до < 18 години, които са рандомизирани да получават апиксабан, имат възможност да продължат лечението с апиксабан за 6 до 12 допълнителни седмици във фазата на продължението.

Първичната крайна точка за ефикасност е съставена от всички потвърдени чрез образно изследване и потвърдени симптоматични и асимптоматични случаи на рецидивиращ ВТЕ, както и смърт, свързана с ВТЕ. В нито една от групите на лечение няма пациент със смърт, свързана с ВТЕ. Общо 4 (2,8%) пациенти в групата на апиксабан и 2 (2,8%) пациенти в групата на СГ имат най-малко 1 случай на потвърдено симптоматично или асимптоматично събитие на рецидивиращ ВТЕ.

Медианата на продължителността на експозицията при 143 лекувани пациенти в рамките на апиксабан е 84,0 дни. Експозицията превишава 84 дни при 67 (46,9%) пациенти. Първичната крайна точка за безопасност, съставена от масивно и CRNM кървене е наблюдавано при 2 (1,4%) пациенти на апиксабан спрямо 1 (1,4%) пациент на стандартни грижи с RR 0,99 (95% CI 0,1;10,8). Във всички случаи това се отнася за CRNM кървене. Малко кървене се съобщава при 51 (35,7%) пациенти в групата на апиксабан и 21 (29,6%) пациенти в групата на СГ с RR 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Масивно кървене се определя като кървене, което отговаря на един или повече от следните критерии: а (i) летално кървене; ii) клинично изявено кървене, свързано с намаляване на Hgb с най-малко 20 g/l (2 g/dl) за период от 24 часа; (iii) кървене, което е ретроперитонеално, белодробно, вътречерепно или по друг начин засяга централната нервна система; и (iv) кървене, което налага хирургическа интервенция в условията на операция (включително интервенционална радиология).

CRNM кървене се дефинира като кървене, което удовлетворява едно или и двете от следните: (i) изявено кървене, за което се прилага кръвен продукт и което не се дължи пряко на подлежащо медицинско зобалвяване на участника и (ii) кървене, което налага медицинска или хирургическа намеса за възстановяване на хемостазата, в условия, различни от тези на операция.

Малко кървене се определя като всяко изявено кървене или кървене на база макроскопски данни, което не отговаря на горните критерии нито за масивно кървене, нито за клинично значимо, немасивно кървене. Менструалното кървене е класифицирано като малко кървене, а не като клинично значимо немасивно.

При 53 пациенти, които влизат във фазата на продължение и са лекувани с апиксабан, не се съобщава за събития на симптоматичен и асимптоматичен рекурентен ВТЕ или свързана с ВТЕ смърт. Нито един от пациентите във фазата на продължението няма събитие, оценено като масивно или CRNM кървене. Осем (8/53; 15,1%) пациенти във фазата на продължението получават малко кървене.

Има 3 смъртни случая в групата на апиксабан и 1 смъртен случай в групата на СГ, като всичките са оценени от изследвателя като несвързани с лечението. Нито един от смъртните

случаи не се дължи на ВТЕ или събитие на кръвене според оценката, извършена от независима комисия за оценка на събития.

Базата данни за безопасност на апиксабан при педиатрични пациенти е базирана на проучване CV185325 за лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ, допълнена от проучване PREVAPIX-ALL и проучване SAXOPHONE за първична профилактика на ВТЕ и проучване с единична доза CV185118. То включва 970 педиатрични пациенти като 568 от тях получават апиксабан.

Няма одобрено педиатрично показание за първична профилактика на ВТЕ.

Профилактика на ВТЕ при педиатрични пациенти с остра лимфобластна левкемия или лимфобластен лимфом (ОЛЛ, ЛЛ)

В проучването PREVAPIX-ALL общо 512 пациенти на възраст от ≥ 1 до < 18 с новодиагностицирана ОЛЛ или ЛЛ, получаващи индукционна химиотерапия, включително аспарагиназа чрез имплантирано устройство за централен венозен достъп, са рандомизирани 1:1 в открито изпитване да получават тромبوпрофилактика с апиксабан или СГ (без системна антикоагулация). Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи 2,5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 3). Апиксабан се предлага като таблетка от 2,5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Медианата на продължителността на експозицията в рамото с апиксабан е 25 дни.

Таблица 3: Дозировка на апиксабан в проучването PREVAPIX-ALL

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до $< 10,5$ kg	0,5 mg два пъти дневно
10,5 до < 18 kg	1 mg два пъти дневно
18 до < 25 kg	1,5 mg два пъти дневно
25 до < 35 kg	2 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	2,5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за ефикасност е съставена от потвърдена симптоматична и асимптоматична нелетална дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, церебрална венозна синусова тромбоза и смърт, свързана с венозен тромбоемболизъм. Честотата на първичната крайна точка за ефикасност е 31 (12,1%) в рамото на апиксабан спрямо 45 (17,6%) в рамото на стандартни грижи. Намалването на относителния риск не достига значимост.

Крайните точки за безопасност са потвърдени по критериите на ISTH. Първичната крайна точка за безопасност -масивно кръвене, настъпва при 0,8% от пациентите във всяко терапевтично рамо. CRNM кръвене настъпва при 11 пациенти (4,3%) в рамото на апиксабан и при 3 пациенти (1,2%) в рамото на СГ. Най-честото събитие на CRNM кръвене, допринасящо за разлика в лечението, е лек до умерен по интензитет епистаксис. Събития на малък кръвоизлив настъпват при 37 пациенти в рамото на апиксабан (14,5%) и при 20 пациенти (7,8%) в рамото на стандартни грижи.

Профилактика на тромбоемболизъм (ТЕ) при педиатрични пациенти с вродено или придобито сърдечно заболяване

SAXOPHONE е рандомизирано 2:1, открито, многоцентрово, сравнително проучване при пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години с вродено или придобито сърдечно заболяване, при които е необходима антикоагулация. Пациентите получават или апиксабан или стандартни грижи за тромبوпрофилактика с антагонист на витамин К или хепарин с ниско молекулно тегло. Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи доза

5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 4). Апиксабан се предлага като таблетка от 5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Средната продължителността на експозицията в рамото с апиксабан е 331 дни.

Таблица 4: Дозировка на апиксабан в проучването SAXOPHONE

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до < 9 kg	1 mg два пъти дневно
9 до < 12 kg	1,5 mg два пъти дневно
12 до < 18 kg	2 mg два пъти дневно
18 до < 25 kg	3 mg два пъти дневно
25 до < 35 kg	4 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за безопасност, съставена от оценено, дефинирано според ISTH масивно и CRNM кървене, настъпва при 1 (0,8%) от 126 пациенти в рамото на апиксабан и при 3 (4,8%) от 62 пациенти в рамото на стандартни грижи. Вторичната крайна точка за безопасност на оценено, масивно, CRNM кървене и всички събития на кървене са сходни по честота в двете терапевтични рамена. Вторичната крайна точка за безопасност на прекратяване на лекарството поради нежелано събитие, непоносимост или кървене е съобщена при 7 (5,6%) участници в рамото на апиксабан и при 1 (1,6%) участник в рамото на стандартни грижи. При никой от пациентите в двете терапевтични рамена не настъпва тромбоемболично събитие. В никое от терапевтичните рамена няма смъртни случаи.

Това проучване е с проспективен дизайн за дескриптивна ефикасност и безопасност поради очакваната ниска честота на събития на ТЕ и на кървене в тази популация. Поради наблюдаваната ниска честота на ТЕ в това проучване е невъзможно извършването на категорична оценка на съотношението полза/риск.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията за лечение на венозен тромбоемболизъм с Elixquis в една или повече подгрупи на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимална концентрация (C_{max}) при педиатрични пациенти приблизително 2 часа след приложение на еднинична доза.

При възрастни абсолютната бионаличност на апиксабан е приблизително 50% за дози до 10 mg. Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимални концентрации (C_{max}) 3 до 4 часа след приема на таблетката. Приемът с храна не повлиява AUC или C_{max} на апиксабан при доза 10 mg. Апиксабан може да се приема със или без храна.

Фармакокинетиката на апиксабан е линейна с пропорционално на дозата увеличение на експозицията при доза 10 mg перорално. При дози ≥ 25 mg апиксабан показва ограничена от разтварянето абсорбция с намалена бионаличност. Параметрите на експозиция на апиксабан показват ниска до умерена вариабилност, отразена чрез интра- и интериндивидуална вариабилност, съответно ~20% CV и ~30% CV.

След перорално приложение на 10 mg апиксабан като 2 натрошени таблетки по 5 mg, разтворени в 30 ml вода експозицията е сравнима с тази след перорално приложение на 2 цели

таблетки по 5 mg. След перорално приложение на 10 mg апиксабан като 2 натрошени таблетки по 5 mg с 30 g ябълково пюре C_{max} и AUC са по-ниски съответно с 21% и 16% в сравнение с приложението на 2 цели таблетки по 5 mg. Намалението на експозицията не се счита за клинично значимо.

След приложение на натрошена таблетка апиксабан 5 mg, разтворена в 60 ml G5W и въведена чрез назогастрална сонда експозицията е подобна на експозицията, наблюдавана в други клинични проучвания, включващи здрави индивиди, които получават единична перорална доза апиксабан 5 mg под формата на таблетка.

Като се отчита предвидимият, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на апиксабан, резултатите от проведените проучвания за бионаличността са приложими за по-ниски дози апиксабан.

Разпределение

При възрастни свързането с плазмените протеини е приблизително 87%. Обемът на разпределение (V_{ss}) е приблизително 87%.

Липсват данни за свързането на апиксабан с плазмените протеини, специфично за педиатричната популация.

Биотрансформация и елиминиране

Апиксабан има няколко пътища на елиминиране. Около 25% от приложената доза апиксабан при възрастни се открива под формата на метаболити, като по-голямата част се елиминират с фекалиите. При възрастни бъбречната екскреция на апиксабан представлява около 27% от общия клирънс. При клинични и неклинични изпитвания се наблюдава съответно допълнително участие на билиарна и директна чревна екскреция.

При възрастни апиксабан има общ клирънс около 3,3 l/час и полуживот около 12 часа. В педиатрията апиксабан е с общ привиден клирънс от около 3,0 l/h.

О-диметилиране и хидроксилиране на 3-оксопиперидинилната група са основните пътища на биотрансформация. Апиксабан се метаболизира основно чрез CYP3A4/5 и по-малко чрез CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Непромененият апиксабан е основният, свързан с активното вещество, компонент в човешката плазма без наличие на активни циркулиращи метаболити. Апиксабан е субстрат на транспортни протеини, P-gp и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP).

Бъбречно увреждане

При педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години тежко бъбречно увреждане се дефинира като изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) под 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност (BSA). В проучване CV185325 при пациенти на възраст под 2 години праговите стойности, определящи тежко бъбречно увреждане по пол и постнатална възраст, са обобщени в Таблица 5 по-долу; всяка съответства на eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA за пациентите на възраст ≥ 2 години.

Таблица 5: Прагове на eGFR за допустимост в проучване CV185325

Постнатална възраст (пол)	Референтен диапазон на GFR (ml/min/1,73 m ²)	Праг за допустимост на eGFR*
1 седмица (мъжки и женски)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 седмици (мъжки и женски)	66 ± 25	≥ 12
> 8 седмици до < 2 години (мъжки и женски)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 години (мъжки и женски)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 години (мъжки)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 години (женски)	126 ± 22	≥ 30

*Праговете стойности за допустимост за участие в проучване CV185325, където изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) е изчислена по актуализираната формула на Schwartz до леглото на болния (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Тези прагови стойности съгласно протокола съответстват на eGFR, под които, се счита, че проспективният пациент има „незадоволителна бъбречна функция“, която изключва участие в проучването CV185325. Всяка прагова стойност се дефинира като eGFR < 30% от 1 стандартно отклонение (SD) под референтния диапазон на GFR по отношение на възрастта и пола. Праговете стойности за пациентите на възраст < 2 години съответстват на eGFR < 30 ml/min/1,73 m², общоприетото определение за тежка бъбречна недостатъчност при пациенти на възраст > 2 години.

Педиатричните пациенти със скорост на гломерулна филтрация ≤ 55 ml/min/1,73 m² не участват в проучване CV185325, въпреки че тези с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до < 60 ml/min/1,73 m² BSA) са допустими. Въз основа на данни при възрастни и ограничени данни при всички, лекувани с апиксабан педиатрични пациенти не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Апиксабан не се препоръчва при педиатрични пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Нарушената бъбречна функция не повлиява пиковите концентрации на апиксабан при възрастни. Наблюдава се увеличение на експозицията на апиксабан, което корелира с намаляването на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При лица с леко (креатининов клирънс 51-80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15-29 ml/min) бъбречно увреждане, плазмените концентрации на апиксабан (AUC) са съответно повишени с 16, 29 и 44% в сравнение с лица с нормален креатининов клирънс. Бъбречното увреждане няма очевиден ефект върху връзката между плазмените концентрации на апиксабан и инхибирането на активността на анти-фактор Ха.

При възрастни с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD) AUC на апиксабан е повишена с 36% при прилагане на еднократна доза апиксабан 5 mg непосредствено след хемодиализа в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Хемодиализа, започната два часа след прилагане на еднократна доза апиксабан 5 mg, повишава AUC на апиксабан с 14% при тези участници с ESRD, което съответства на диализен клирънс на апиксабан 18 ml/min. Няма вероятност хемодиализата да е ефективен начин за лечение на предозиране на апиксабан.

Чернодробно увреждане

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

В едно проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане Child Pugh клас А скор 5 (n=6) и 6 (n=2), и 8 пациенти с умерено чернодробно заболяване Child Pugh клас В скор 7 (n=6) и 8 (n=2) с контролна група от 16 здрави доброволци, фармакокинетичните и фармакодинамични параметри при еднократна доза апиксабан 5 mg не се променят при пациентите с чернодробно увреждане. Промените в анти-фактор Ха активността и INR са сравними между пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане и здравите участници.

Пол

Разликите във фармакокинетичните свойства, свързани с пола, не са проучвани при педиатрични пациенти.

При възрастни експозицията на апиксабан е приблизително 18% по-висока при жени, отколкото при мъже.

Етнически произход и раса

Разликите във фармакокинетичните свойства, свързани с етническия произход и расата, не са проучвани при педиатрични пациенти.

Телесно тегло

Приложението на апиксабан при педиатрични пациенти е по схема с фиксирана доза според телесното тегло.

При възрастни при сравняване на експозицията на апиксабан при участници с телесно тегло от 65 до 85 kg, телесно тегло >120 kg се свързва с приблизително 30% по-ниска експозиция, а телесно тегло < 50 kg се свързва с приблизително 30% по-висока експозиция.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

При възрастни връзката фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД) между плазмената концентрация на апиксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (анти-фактор Ха активност [АХА], INR, РТ, aPTT) е оценена след прилагане на дози в широк диапазон (0,5-50 mg). Подобно на това резултатите от оценка на ФК/ФД на апиксабан при педиатрични пациенти сочат линейна връзка между концентрацията и АХА. Това е съпоставимо с документираната преди това връзка при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, фертилитет и ембрио-фетално развитие, и ювенилна токсичност.

Основните наблюдавани ефекти в проучванията за токсичност при многократно прилагане са тези, свързани с фармакодинамичното действие на апиксабан върху параметрите на кръвосъсирването. В проучванията за токсичност е установена тенденция към малка или липса на увеличение на склонността към кървене. Въпреки това, тъй като това може да се дължи на по-ниска чувствителност на животинските видове в сравнение с хора, този резултат трябва да се интерпретира с повишено внимание, когато се екстраполира при хора.

В млякото на плъхове е установено високо съотношение мляко/майчина плазма (C_{max} около 8, AUC около 30), което вероятно се дължи на активния транспорт в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на гранулите

Хипромелоза (E464)

Захарни сфери (съставени от захарен сироп, царевично нишесте (E1450) и захароза)

Състав на капсулата

Желатин (E441)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Черно печатно мастило

Шеллак (E904)

Пропиленгликол (E1520)

Железен оксид, черен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След смесване с вода или адаптирано мляко за бебета сместа трябва да се използва в рамките на 2 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с индукционно запечатано фолио и защитена от деца полипропиленова капачка, опакована в картонена кутия.

Всяка бутилка съдържа 28 капсули за отваряне.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Подробни указания за приготвянето и прилагането на дозата са предоставени в указанията за употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/691/016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 май 2011 г.

Дата на последно подновяване: 11 януари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliguis 0,5 mg обвита гранула в саше
Eliguis 1,5 mg обвити гранули в саше
Eliguis 2 mg обвити гранули в саше

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Eliguis 0,5 mg обвита гранула в саше

Всяко саше съдържа една 0,5 mg обвита гранула.

Помощно вещество с известно действие

Всяко саше съдържа 10 mg лактоза (вж. точка 4.4).

Eliguis 1,5 mg обвити гранули в саше

Всяко саше съдържа три 0,5 mg (1,5 mg) обвити гранули апиксабан.

Помощно вещество с известно действие

Всяко саше съдържа 30 mg лактоза (вж. точка 4.4).

Eliguis 2,0 mg обвити гранули в саше

Всяко саше съдържа четири 0,5 mg (2 mg) обвити гранули апиксабан.

Помощно вещество с известно действие

Всяко саше съдържа 40 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

0,5 mg обвити гранули, опаковани в сашета по 0,5, 1,5 и 2 mg.
С розов цвят и кръгла форма (диаметър 3 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти с тегло 5 kg < 35 kg

Лечението с апиксабан при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години трябва да се започне най-малко 5 дни след първоначалната парентерална антикоагулантна терапия (вж. точка 5.1).

Препоръчителната доза апиксабан се базира на телесното тегло на пациента, както е показано в Таблица 1. Дозата трябва да се коригира според теглото в хода на лечението. При пациенти с

тегло ≥ 35 kg може да се прилагат Eliquis 2,5 mg и 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно, без да се превишава максималната дневна доза. За указания относно дозирането вижте кратките характеристики на продукта на Eliquis 2,5 mg и 5 mg филмирани таблетки.

За стойности на телесното тегло, които не са посочени в таблицата за дозата, не могат да бъдат дадени препоръки за дозата.

Таблица 1: Препоръки за дозата при лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти, според теглото в kg (след първоначална парентерална антикоагулантна терапия)

Лекарствени форми	Телесно тегло (kg)	Дни 1 - 7		Ден 8 и след това	
		Схема на прилагане	Максимална дневна доза	Схема на прилагане	Максимална дневна доза
Гранули в капсули за отваряне 0,15 mg	4 до < 5	0,6 mg два пъти дневно	1,2 mg	0,3 mg два пъти дневно	0,6 mg
Обвити гранули в саше 0,5 mg; 1,5 mg; 2,0 mg	5 до < 6	1 mg два пъти дневно	2 mg	0,5 mg два пъти дневно	1 mg
	6 до < 9	2 mg два пъти дневно	4 mg	1 mg два пъти дневно	2 mg
	9 до < 12	3 mg два пъти дневно	6 mg	1,5 mg два пъти дневно	3 mg
	12 до < 18	4 mg два пъти дневно	8 mg	2 mg два пъти дневно	4 mg
	18 до < 25	6 mg два пъти дневно	12 mg	3 mg два пъти дневно	6 mg
	25 до < 35	8 mg два пъти дневно	16 mg	4 mg два пъти дневно	8 mg
Филмирани таблетки 2,5 mg и 5,0 mg	≥ 35	10 mg два пъти дневно	20 mg	5 mg два пъти дневно	10 mg

Съгласно препоръките за лечение на ВТЕ при педиатрични пациенти продължителността на общото лечение трябва да се индивидуализира след внимателна оценка на ползата от лечението и риска от кървене (вж. точка 4.4).

Пропусната доза

Пропуснатата сутрешна доза трябва да се приеме незабавно след като се забележи, че е пропусната и може да се приеме заедно с вечерната доза. Пропуснатата вечерна доза може да се приеме само същата вечер и пациентът не трябва да приема две дози следващата сутрин. Пациентът трябва да продължи с приема на обичайната доза два пъти дневно съгласно препоръката на следващия ден.

Преминаване

Преминаване на лечението с парентерални антикоагуланти към Eliquis (и обратното) може да се извърши при следващата планирана доза (вж. точка 4.5). Тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно.

Преминаване от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Eliquis

Когато прехвърляте пациенти от лечение с антагонист на витамин К (VKA) към Eliquis, варфаринът или другото лечение с VKA трябва да се спре и Eliquis следва да се започне, когато международното нормализирано отношение (INR) е < 2.

Преминаване от Eliquis към лечение с VKA

Липсват данни при педиатрични пациенти.

Когато прехвърляте пациенти от Eliquis към лечение с VKA приложението на Eliquis трябва да продължи поне 2 дни след започване на терапията с VKA. След 2 дни съвместно приложение на Eliquis с VKA терапия, INR трябва да се измери преди следващата планирана доза Eliquis. Съвместното приложение на Eliquis с VKA терапия трябва да продължи, докато INR е ≥ 2 .

Бъбречно увреждане

Възрастни пациенти

При възрастни пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане са приложими следните препоръки:

- за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), за лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) не се налага корекция на дозата (вж. точки 5.2);
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dl (133 микромола/l), на възраст ≥ 80 години или телесно тегло ≤ 60 kg, е необходимо намаляване на дозата (за повече подробности вижте Кратката характеристика на продукта за Eliquis 2,5 mg филмирани таблетки). Не се налага корекция на дозата, ако липсват други критерии за намалението и (възраст, телесно тегло) (вж. точка 5.2).

При възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) са приложими следните препоръки (вж. точки 4.4 и 5.2):

- за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp), лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан;
- за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF пациентите трябва да получават по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно.

Липсва клиничен опит при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или при пациенти на диализа и по тази причина приемът на апиксабан не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Въз основа на данните при възрастни и ограничените данни при педиатрични пациенти (вж. точка 5.2) не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Апиксабан не се препоръчва при педиатрични пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Употребата на Eliquis е противопоказана при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва употребата му при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Трябва да се използва внимателно при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A или B). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

При клиничните проучвания са били изключени от участие пациенти с повишени стойности на чернодробни ензими аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST) $>2 \times \text{ULN}$ или общ билирубин $\geq 1,5 \times \text{ULN}$. По тази причина Eliquis трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). Преди започване на Eliquis е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

Телесно тегло

Приложението на апиксабан при педиатрични пациенти е по схема с фиксирана доза според телесното тегло (вж. точка 4.2).

Пол

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eliquis при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години не са установени при показания, различни от лечение на венозен тромбоемболизъм (VTE) и профилактика на рецидивиращ VTE. Липсват данни при новородени и за други показания (вж. също точка 5.1). Поради това Eliquis не се препоръчва за употреба при новородени и при педиатрични пациенти на възраст 28 дни до по-малко от 18 години при показания, различни от лечение на VTE и профилактика на рецидивиращ VTE.

Безопасността и ефикасността на Eliquis при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени за показанията профилактика на тромбоемболизъм. Наличните понастоящем данни за профилактика на тромбоемболизъм са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение

Всяко саше е само за еднократна употреба. Eliquis обвити гранули трябва да се смесят с вода, адаптирано мляко за бебета, ябълков сок или ябълково пюре, както е описано в указанията за употреба. Течната смес трябва да се приложи в рамките на 2 часа. Сместа в ябълково пюре трябва да се приложи незабавно. При пациенти, които имат затруднения с преглъщането, течната смес може да бъде приложена чрез гастростомна и назогастрална сонда.

Подробни указания за употребата на този лекарствен продукт са предоставени в указанията за употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Клинично значимо активно кървене.

- Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 5.2).
- Лезии или състояние, които се оценяват като значим риск за масивно кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошна мозъчна или гръбначна травма, наскоро извършена мозъчна, гръбначна или офталмологична операция, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или подозирани езофарингеални варици, артериовенозни малформации, съдови аневризми или тежки интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии.
- Съпътстващото лечение с всяко друго противосъсирващо средство, напр. нефракциониран хепарин (UFH), хепарини с ниско молекулярно тегло (еноксапарин, далтепарин и т.н.), хепаринови деривати (фондапаринукс и т.н.), перорални антикоагуланти (варфарин, ривароксабан, дабигатран етексилат и т.н.), освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго (вж. точка 4.2), когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проводимостта на централен венозен или артериален катетър или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от кръвоизлив

Както и при другите антикоагуланти, пациентите, лекувани с аликсабан, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене. Препоръчва се внимателното му приложение при заболявания с повишен риск от кръвоизлив. Употребата на аликсабан трябва да бъде преустановена, ако настъпи тежка хеморагия (вж. точки 4.8 и 4.9).

Въпреки че лечението с аликсабан не изисква рутинно проследяване на експозицията, калибриран метод за количествено определяне на анти-фактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, където информацията за експозиция на аликсабан може да помогне за вземането на информирани клинични решения, например предозиране и спешна операция (вж. точка 5.1).

Налично е специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа), антагонизиращо фармакодинамичния ефект на аликсабан при възрастни. Безопасността и ефикасността му обаче не са установени при педиатрични пациенти (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). Може да се обмисли трансфузия на прясно замразена плазма, приложение на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Липсва обаче клиничен опит при употребата на продукти с 4-факторен PCC за неутрализиране на кървенето при педиатрични и възрастни пациенти, получили аликсабан.

Взаимодействие с други лекарствени продукти, имащи ефект върху хемостазата

Съпътстващото приложение с всеки друг антикоагулант е противопоказано поради увеличаване на риска от кървене (вж. точка 4.3).

Съпътстващото приложение на аликсабан с антитромботични средства увеличава риска от кървене (вж. точка 4.5).

Необходимо е внимание, ако пациентите се лекуват съпътстващо със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) или инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI), или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина.

Други инхибитори на тромбоцитната агрегация не се препоръчват съпътстващо с аликсабан след операция (вж. точка 4.5).

При пациенти с предсърдно мъждене и състояния, които налагат моно или двойна антитромбоцитна терапия, трябва да се направи внимателна оценка на потенциалните ползи спрямо потенциалните рискове преди комбиниране на това лечение с апиксабан.

В проучване CV185325 не се съобщава за клинично важни събития на кървене при 12-те педиатрични пациенти, лекувани съпътстващо с апиксабан и ASA \leq 165 mg дневно.

Пациенти със сърдечно клапно протезиране

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти със сърдечни клапни протези и поради това употребата на апиксабан не се препоръчва.

Пациенти с антифосфолипиден синдром

Директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs), включително апиксабан, не се препоръчват при пациенти с анамнеза за тромбоза, които са диагностицирани с антифосфолипиден синдром. По-специално при тройнопозитивни пациенти (за лупусен антикоагулант, антикардиолипинови антитела срещу бета-2-гликопротеин I) лечението с DOACs може да бъде свързано с повишена честота на повтарящи се тромботични събития в сравнение с терапията с антагонисти на витамин К.

Операция и инвазивни процедури

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 48 часа преди елективна хирургия или инвазивни процедури с умерен или висок риск от кървене. Това включва интервенции, за които вероятността от клинично значимо кървене не може да бъде изключена или за които рискът от кървене би бил неприемлив.

Апиксабан трябва да бъде спрян поне 24 часа преди планова хирургична операция или инвазивни процедури с нисък риск от кървене. Това включва интервенции, за които всяко възникнало кървене се очаква да е минимално, некритично като локация или лесно контролируемо.

Ако операцията или инвазивните процедури не могат да бъдат отложени, трябва да се подходи с нужното внимание, като се вземе предвид повишения риск от кървене. Рискът от кървене трябва да бъде оценен спрямо спешността на интервенцията.

Лечението с апиксабан трябва да се възобнови веднага щом е възможно след инвазивната процедура или хирургичната интервенция, при условие че клиничната ситуация позволява това и е постигната адекватна хемостаза (за кардиоверзио вж. точка 4.2).

При пациентите, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене, лечението с апиксабан не е необходимо да се прекъсва (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Временно спиране

Спирането на антикоагуланти, включително апиксабан, поради активно кървене, елективна хирургия или инвазивни процедури, поставя пациентите в повишен риск от тромбоза. Отклоненията в терапията трябва да се избягват и, ако антикоагулацията с апиксабан трябва да бъде временно спряна по каквато и да е причина, лечението трябва да бъде възобновено веднага щом е възможно.

Спинална/епидурална анестезия или пункция

Липсват данни за времето на поставяне или отстраняване на невроксиален катетър при педиатрични пациенти, докато получават апиксабан. В такива случаи прекратете апиксабан и обмислете приложение на краткодействащ парентерален антикоагулант.

При прилагането на невроксиална анестезия (спинална/епидурална анестезия) или спинална/епидурална пункция, пациентите, лекувани с антитромботични средства като профилактика срещу тромбоемболични усложнения, са с повишен риск за развитие на епидурални или спинални хематоми, които биха могли да доведат до продължителна или постоянна парализа. Рискът от подобни събития може да е повишен при използването на трайни епидурални катетри в постоперативния период или при съпътстващото използване на лекарствени продукти, повлияващи хемостазата. Епидуралният или интратекален катетър трябва да се отстрани най-малко 5 часа преди прилагане на първата доза апиксабан. Рискът може да бъде повишен и при травматично или неколкократно епидурално или спинално пункциране. Пациентите трябва да бъдат следени често за признаци и симптоми на неврологично увреждане (напр. изтръпване или слабост в краката, чревна дисфункция или дисфункция на пикочния мехур). Ако бъде забелязан неврологичен дефицит, се налага спешна диагностика и лечение. Преди невроксиална интервенция лекарят трябва да прецени съотношението между потенциалната полза и риска при пациентите, получаващи антикоагуланти, или при пациентите, на които предстои антикоагулантно лечение като антитромботична профилактика.

Липсва клиничен опит от употребата на апиксабан с трайни интратекални или епидурални катетри. Ако има такава нужда и въз основа на основните фармакокинетични характеристики на апиксабан, необходим е интервал от 20-30 часа (т.е. 2 x времето на полуживот) между последната доза апиксабан и отстраняването на катетъра и най-малко една доза трябва да бъде пропусната преди отстраняване на катетъра. Следващата доза апиксабан трябва да бъде приложена най-малко 5 часа след отстраняване на катетъра. Както при всички нови антикоагулантни лекарствени продукти, опитът с невроксиална блокада е ограничен и затова се препоръчва особено повишено внимание при прилагане на апиксабан при наличие на невроксиална блокада.

Хемодинамично нестабилни пациенти с БЕ или пациенти, при които е необходимо извършване на тромболиза или белодробна емболектомия

Апиксабан не се препоръчва като алтернатива на нефракциониран хепарин при пациенти с белодробен емболизъм, които са хемодинамично нестабилни или е възможно да бъдат подложени на тромболиза или белодробна емболектомия, тъй като безопасността и ефикасността на апиксабан не са установени при посочените клинични ситуации.

Пациенти с активно раково заболяване

Пациентите с активно раково заболяване може да имат висок риск от събития както на венозен тромбоемболизъм, така и на кръвене. Когато апиксабан се обмисля за лечение на ДВТ или БЕ при пациенти с раково заболяване, трябва да се направи внимателна оценка на ползите спрямо рисковете (вж. също точка 4.3).

Пациенти с бъбречно увреждане

Педиатрични пациенти

Педиатрични пациенти с тежко бъбречно увреждане не са проучвани и поради това не трябва да получават апиксабан (вж. точки 4.2 и 5.2).

Възрастни пациенти

Ограничени клинични данни сочат, че плазмените концентрации на апиксабан са повишени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min), което може да доведе до повишен риск от кръвене. За профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на

тазобедрената или на коленната става (VTEp), лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt), е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min) (вж. точки 4.2 и 5.2).

За профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF, пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min), и пациенти със серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dl (133 микромола/l) на възраст ≥ 80 години или с телесно тегло ≤ 60 kg, трябва да се прилага по-ниската доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно (вж. точка 4.2).

При пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min или при пациенти, подложени на диализа, липсва клиничен опит, поради което приемът на апиксабан не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2).

Телесно тегло

При възрастни ниското телесно тегло (< 60 kg) може да увеличи риска от кървене (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

Апиксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и клинично значим риск от кървене (вж. точка 4.3).

Прилагането му не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Необходимо е прилагането му с повишено внимание при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A или B) (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с повишени стойности на чернодробните ензими ALT/AST > 2 пъти над горната граница на нормата (ULN) или общ билирубин $\geq 1,5$ пъти над горната граница на нормата не са били включени в клинични проучвания. Поради тази причина апиксабан трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 5.2). Преди започване на апиксабан трябва е необходимо да се проведе изследване на чернодробните функционални показатели.

Взаимодействие с инхибитори както на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), така и на P-гликопротеин (P-gp)

Липсват клинични данни при педиатрични пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP 3A4 и P-gp (вж. точка 4.5).

Употребата на апиксабан не се препоръчва при пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, например азолови антимиотици (като кетоназол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и HIV протеазни инхибитори (например ритонавир). Тези лекарствени продукти могат да повишат експозицията на апиксабан 2 пъти (вж. точка 4.5) или повече при наличие на допълнителни фактори, които увеличават експозицията на апиксабан (напр. тежко бъбречно увреждане).

Взаимодействие с индуктори на CYP3A4 и P-gp

Съпътстващата употреба на апиксабан с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може да доведе до около 50% понижение на експозицията на апиксабан. В клинично изпитване при пациенти с предсърдно мъждене са наблюдавани намалена ефикасност и по-висок риск от кървене при едновременно приложение на апиксабан с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp в сравнение с употребата на апиксабан самостоятелно.

При пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни индуктори на CYP3A4 и P-gp, са приложими следните препоръки (вж. точка 4.5):

- за лечение на ВТЕ не трябва да се използва апиксабан, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана.

Липсват клинични данни при педиатрични пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни индуктори на CYP 3A4 и P-gp (вж. точка 4.5).

Операция на фрактура на тазобедрената кост

Апиксабан не е проучван в клинични проучвания при пациенти, подложени на операция на фрактура на тазобедрената кост, за оценка на ефикасността и безопасността при тези пациенти. По тази причина неговата употреба не се препоръчва при тези пациенти.

Лабораторни показатели

Коагулационните показатели [например протромбиново време (PT), INR и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT)] се повлияват според очакванията от механизма на действие на апиксабан. При очакваната терапевтична доза промените, наблюдавани в тези коагулационни показатели, са малки и във висока степен вариабилни (вж. точка 5.1).

Информация за помощните вещества

Eliquis съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на обвита гранула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията не са провеждани при педиатрични пациенти.

Предоставените по-долу данни за взаимодействията са получени при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се вземат предвид за педиатричната популация.

Инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Едновременното приложение на апиксабан с кетоконазол (400 mg веднъж дневно) - мощен инхибитор както на CYP3A4, така и на P-gp, води до 2-кратно повишение на средната AUC на апиксабан и 1,6 пъти по-висока средна C_{max} на апиксабан.

Не се препоръчва прилагането на апиксабан при пациенти, получаващи съпътстващо системно лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp, като азолови антимиотици (напр.

кетоназол, итраконазол, вориконазол и позаконазол) и HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир) (вж. точка 4.4).

Очаква се активните вещества, които не се считат за мощни инхибитори на CYP3A4 и P-гр, (напр. амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, флуконазол, напроксен, хинидин, верапамил), да повишат плазмената концентрация на апиксабан в по-малка степен. Не е необходима корекция на дозата при съпътстващо приложение със средства, които не са мощни инхибитори на CYP3A4 и P-гр. Например дилтиазем (360 mg веднъж дневно), който се счита за умерен инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на P-гр, води до 1,4 пъти по-висока средна AUC на апиксабан и 1,3 пъти по-висока C_{max} . Напроксен (500 mg, еднократна доза), инхибитор на P-гр, но не и инхибитор на CYP3A4, води до съответно 1,5-кратно и 1,6-кратно повишение на средните AUC и C_{max} на апиксабан. Кларитромицин (500 mg, два пъти дневно), инхибитор на P-гр и силен инхибитор на CYP3A4, води до съответно 1,6-кратно и 1,3-кратно повишение на средните AUC и C_{max} на апиксабан.

Индуктори на CYP3A4 и P-гр

Едновременното приложение на апиксабан с рифампицин - мощен индуктор на CYP3A4 и P-гр, води до около 54% понижаване на средната AUC и 42% понижаване на средната C_{max} на апиксабан. Съпътстващата употреба на апиксабан с друг мощен индуктор на CYP3A4 и P-гр (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) също може да доведе до намалени плазмени концентрации на апиксабан. Не е необходимо да се прави корекция на дозата апиксабан по време на съпътстваща терапия с такива лекарствени продукти, но все пак при пациенти, на които се прилага съпътстващо системно лечение с мощни индуктори на CYP3A4 и P-гр, е необходимо повишено внимание при употребата на апиксабан за профилактика на ВТЕ при елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става, за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ.

Апиксабан не се препоръчва за лечение на ДВТ и БЕ при пациенти, на които се провежда съпътстващо системно лечение с мощни индуктори както на CYP3A4, така и на P-гр, тъй като ефикасността може да бъде компрометирана (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти, инхибитори на тромбоцитната агрегация, SSRI/SNRI и НСПВС

Поради повишения риск от кървене съпътстващото лечение с други антикоагуланти е противопоказано, освен в конкретни случаи на преминаване от едно антикоагулантно лечение на друго, когато UFH се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър, или когато UFH се прилага по време на катетърна аблация за предсърдно мъждене (вж. точка 4.3).

След комбинирано прилагане на еноксапарин (40 mg единична доза) с апиксабан (5 mg единична доза) се наблюдава адитивен ефект по отношение на анти-фактор Ха активността.

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно прилагане на апиксабан с ASA 325 mg веднъж дневно.

При едновременното прилагане на апиксабан с клопидогрел (75 mg веднъж дневно) или с комбинацията от клопидогрел 75 mg и ASA 162 mg веднъж дневно, или с празугрел (60 mg, последвани от 10 mg веднъж дневно) в проучвания фаза I не се наблюдава значимо удължаване на времето на кървене с използване на шаблон или допълнително инхибиране на тромбоцитната агрегация в сравнение с приложението на антитромбоцитни средства без апиксабан. Увеличенията в коагулационните тестове (PT, INR и aPTT) са консистентни с ефектите при самостоятелното приложение на апиксабан.

Приложението на напроксен (500 mg), инхибитор на P-гр, води до 1,5 пъти и 1,6 пъти по-високи средни стойности, съответно на AUC и C_{max} на апиксабан. При апиксабан се наблюдава съответно повишение на стойностите при коагулационните тестове. Не са наблюдавани промени по отношение на ефекта на напроксен върху индуцираната от арахидонова киселина тромбоцитна агрегация и не е наблюдавано клинично значимо удължаване на времето на кървене след съпътстващо приложение на апиксабан и напроксен.

Въпреки тези находки е възможно при някои индивиди да се наблюдава по-ясно изразен фармакодинамичен отговор, когато антитромбоцитни средства се прилагат едновременно с апиксабан. Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на апиксабан със SSRI/SNRI, НСПВС, ASA и/или P2Y12 инхибитори, тъй като тези лекарствени продукти обикновено повишават риска от кървене (вж. точка 4.4).

Има ограничен опит при едновременното приложение с други инхибитори на тромбоцитната агрегация (като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, дипиридабол, декстран или сулфинпиразон) или тромболитични средства. Тъй като тези средства повишават риска от кървене, едновременното приложение на тези лекарствени продукти с апиксабан не се препоръчва (вж. точка 4.4).

В проучване CV185325 не се съобщава за клинично важни събития на кървене при 12-те педиатрични пациенти, лекувани съпътстващо с апиксабан и ASA \leq 165 mg дневно.

Други съпътстващи терапии

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на апиксабан и атенолол или фамотидин. Едновременното приложение на апиксабан 10 mg с атенолол 100 mg не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на апиксабан. При едновременното приложение на двата лекарствени продукта, средните стойности на AUC и C_{max} на апиксабан са 15% и 18% по-ниски, отколкото при самостоятелно им приложение. Приложението на апиксабан 10 mg с фамотидин 40 mg не показва ефект върху AUC или C_{max} на апиксабан.

Ефект на апиксабан върху други лекарствени продукти

При *in vitro* проучвания на апиксабан не е наблюдаван инхибиторен ефект върху активността на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) и е наблюдаван слаб инхибиторен ефект върху активността на CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) при концентрации, които са значимо по-високи от пиковите плазмени концентрации при пациенти. Апиксабан не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 при концентрация до 20 μM . Поради това не се очаква апиксабан да промени метаболитния клирънс на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими. Апиксабан не е значим инхибитор на P-гр.

При изпитвания със здрави доброволци, както е описано по-долу, апиксабан не повлиява значително фармакокинетиката на дигоксин, напроксен или атенолол.

Дигоксин

Едновременното приложение на апиксабан (20 mg веднъж дневно) и дигоксин (0,25 mg веднъж дневно), P-гр субстрат, не повлиява AUC или C_{max} на дигоксин. Ето защо апиксабан не инхибира P-гр медирания транспорт на субстрата.

Напроксен

Едновременното приложение на единични дози апиксабан (10 mg) и напроксен (500 mg), често използвано НСПВС, не оказва влияние върху AUC или C_{max} на напроксен.

Атенолол

Едновременното приложение на единични дози апиксабан (10 mg) и атенолол (100 mg), често използван бета-блокери, не повлиява фармакокинетиката на атенолол.

Активен въглен

Приложението на активен въглен намалява експозицията на апиксабан (вж. точка 4.9).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия не са провеждани при педиатричната популация. Предоставените по-горе данни за взаимодействия са получени при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се вземат предвид за педиатричната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на апиксабан при бременни жени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на апиксабан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали апиксабан или неговите метаболити се екскретират в кърмата при човек. Наличните данни при животни показват екскреция на апиксабан в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

Необходимо е да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/да не се започва лечение с апиксабан, като се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за жената.

Фертилитет

Изпитванията при животни с приложение на апиксабан, не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Elīquis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Възрастни

При възрастни безопасността на апиксабан е изследвана в условията на 7 клинични проучвания фаза III, в които са включени над 21 000 пациенти: над 5 000 пациенти в проучвания за VTEp, над 11 000 пациенти в проучвания за NVAF и над 4 000 пациенти в проучвания на лечение на VTE (VTEt), със средна обща експозиция съответно 20 дни, 1,7 години и 221 дни (вж. точка 5.1).

Чести нежелани реакции са кръвоизлив, контузия, епистаксис и хематом (вж. Таблица 2 относно профила и честотите на нежеланите реакции по показание).

В проучванията за VTEp общо 11% от пациентите, лекувани с аписабан 2,5 mg два пъти дневно, са получили нежелани реакции. Общата честота на нежеланите реакции, свързани с кървене при прием на аписабан, е 10% в проучванията на аписабан спрямо еноксапарин.

В проучванията за NVAf общата честота на нежеланите реакции, свързани с кървене при прием на аписабан, е 24,3% в проучването на аписабан спрямо варфарин и 9,6% в проучването на аписабан спрямо ацетилсалицилова киселина. В проучването на аписабан спрямо варфарин честотата на масивните гастроинтестинални кръвоизливи по ISTH (включващи кървене от горния гастроинтестинален тракт, кървене от долния гастроинтестинален тракт и ректално кървене) при аписабан е 0,76% на година. Честотата на масивно вътрешно кървене по ISTH при аписабан е 0,18% на година.

В проучванията за VTEt общата честота на свързаните с кървене нежеланите реакции при прием на аписабан, е 15,6% в проучването на аписабан спрямо еноксапарин/варфарин и 13,3% в проучването на аписабан спрямо плацебо (вж. точка 5.1)

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 показва нежеланите реакции, подредени по системо-органен клас и по честота като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) при възрастни за VTEp, NVAf и VTEt и при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години за VTEt и профилактика на рецидивиращ VTE.

Честотите на съобщените нежеланите реакции в Таблица 2 за педиатрични пациенти са получени от проучване CV185325, в което те получават аписабан за лечение на VTE и профилактика на рецидивиращ VTE:

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Профилактика на VTE при възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAf, с един или повече рискови фактори (NVAf)	Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на VTE и профилактика на рецидивиращ VTE при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>				
Анемия	Чести	Чести	Чести	Чести
Тромбоцитопения	Нечести	Нечести	Чести	Чести
<i>Нарушения на имунната система</i>				
Свърхчувствителност, алергичен оток и анафилаксия	Редки	Нечести	Нечести	Общи [‡]
Пруритус	Нечести	Нечести	Нечести*	Чести
Ангиоедем	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>				

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращи ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години
Мозъчен кръвоизлив [†]	С неизвестна честота	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на очите</i>				
Кървене в окото (включително конюнктивален кръвоизлив)	Редки	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Съдови нарушения</i>				
Кръвоизлив, хематом	Чести	Чести	Чести	Чести
Хипотония (включително процедурна хипотония)	Нечести	Чести	Нечести	Чести
Интраабдоминален кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
Епистаксис	Нечести	Чести	Чести	Много чести
Хемоптиза	Редки	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Кръвоизлив в дихателните пътища	С неизвестна честота	Редки	Редки	С неизвестна честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Гадене	Чести	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревно кървене	Нечести	Чести	Чести	С неизвестна честота
Хемороиден кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Кръвоизлив в устата	С неизвестна честота	Нечести	Чести	С неизвестна честота
Хематохезия	Нечести	Нечести	Нечести	Чести
Ректален кръвоизлив, кървене от венците	Редки	Чести	Чести	Чести
Ретроперитонеален кръвоизлив	С неизвестна честота	Редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>				
Отклонения при изследвания на черния дроб, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална	Нечести	Нечести	Нечести	Чести

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори (NVAF)	Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращи ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години
фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта				
Повишена гама-глутамилтрансфераза	Нечести	Чести	Чести	С неизвестна честота
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести	Нечести	Чести	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
Кожен обрив	С неизвестна честота	Нечести	Чести	Чести
Алоpecia	Редки	Нечести	Нечести	Чести
Еритема мултиформе	С неизвестна честота	Много редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Кожен васкулит	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
Кървоизлив в мускул	Редки	Редки	Нечести	С неизвестна честота
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
Хематурия	Нечести	Чести	Чести	Чести
Нефропатия, свързана с антикоагуланти	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
Абнормно вагинално кървене, урогенитално кървене	Нечести	Нечести	Чести	Много чести [§]
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
Кървене на мястото на прилагане	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Изследвания</i>				
Положителен резултат за окултен кървоизлив	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>				
Натъртване	Чести	Чести	Чести	Чести

Системо-органен клас	Профилактика на ВТЕ при възрастни пациенти, подложени на елективно протезиране на тазобедрената или на коленната става (VTEp)	Профилактика на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с NVAf, с един или повече рискови фактори (NVAf)	Лечение на ДВТ и БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (VTEt) при възрастни пациенти	Лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращи ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години
Постпроцедурен кръвоизлив (включително постпроцедурен хематом, кръвоизлив от рана, хематом на мястото на пробиване на кръвоносен съд и кръвоизлив на мястото на катетъра), раневи секрет, кръвоизлив на мястото на инцизия (включително хематом на мястото на инцизия), кръвоизлив при операция	Нечести	Нечести	Нечести	Чести
Травматичен кръвоизлив	С неизвестна честота	Нечести	Нечести	С неизвестна честота

* Не са наблюдавани случаи на генарилизиран пруритус в CV185057 (дългосрочна профилактика на ВТЕ).

† Терминът „мозъчен кръвоизлив“ включва всички интракраниални или интраспинални кръвоизливи (т.е хеморагичен инсулт или кръвоизлив в путамена, церебеларен, интравентрикуларен или субдурален кръвоизлив).

‡ Това включва анафилактична реакция, лекарствена свръхчувствителност и свръхчувствителност.

§ Включва обилно менструално кървене, интерменструално кървене и вагинално кървене.

Употребата на апиксабан може да е свързана с повишен риск от окултно или изявено кървене от тъкан или орган, което може да доведе до постхеморагична анемия. Признаците, симптомите и тежестта ще са различни в зависимост от местоположението и степента или обхвата на кървенето (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността на апиксабан е изследвана в 1 клинично проучване фаза I и 3 клинични проучвания фаза II/III, включващи 970 пациенти. От тези пациенти, 568 получават една или повече дози апиксабан със средна обща експозиция от съответно 1, 24, 331 и 80 дни (вж. точка 5.1). Пациентите получават коригирани според теглото дози апиксабан в лекарствена форма, подходяща за възрастта.

Като цяло профилът на безопасност на апиксабан при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години е сходен с този при възрастни и по принцип е съпоставим в рамките на различните педиатрични възрастови групи.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при педиатрични пациенти са епистаксис и абнормно вагинално кървене (вж. Таблица 2 за профила на нежеланите реакции и честотите по показание).

При педиатрични пациенти епистаксис (много чести), абнормно вагинално кървене (много чести), свръхчувствителност и анафилаксия (чести), пруритус (чести), хипотония (чести), хематохезия (чести), повишена аспартат аминотрансфераза (чести), алоpecia (чести) и постпроцедурно кървене (чести) се съобщават по-често в сравнение с възрастни пациенти, лекувани с аписабан, но в същата категория по честота, както при педиатрични пациенти в рамките на стандартни грижи; единственото изключение е абнормното вагинално кървене, което се съобщава като често в рамките на стандартни грижи. При всички, с изключение на един случай, се съобщава за повишение на чернодробните трансминази при педиатрични пациенти, получаващи съпътстваща химиотерапия за подлежащо злокачествено заболяване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#)

4.9 Предозиране

Предозирането на аписабан може да доведе до повишен риск от кървене. В случай на хеморагични усложнения лечението трябва да се прекрати и източникът на кървене да се установи. Трябва да се обмисли възможността за прилагане на подходящо лечение, например хирургична хемостаза, трансфузия на прясно замразена плазма или прилагането на неутрализиращо средство спрямо инхибитори на фактор Ха (вж. точка 4.4).

При контролирани клинични проучвания перорално приложеният аписабан при здрави възрастни участници в дози до 50 mg дневно в продължение на 3 до 7 дни (25 mg два пъти дневно) в продължение на 7 дни или 50 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни) не води до клинично значими нежелани реакции.

При здрави възрастни индивиди прилагането на активен въглен 2 и 6 часа след поглъщането на доза 20 mg аписабан намалява средната AUC на аписабан със съответно 50% и 27% и няма ефект върху C_{max} . Когато аписабан е приложен самостоятелно, средният полуживот на аписабан намалява от 13,4 часа на съответно 5,3 часа и 4,9 часа при прилагане на активен въглен 2 и 6 часа след аписабан. Ето защо приложението на активен въглен може да е от полза за овладяване на предозиране или случайно поглъщане на аписабан.

Хемодиализата понижава AUC на аписабан с 14% при възрастни участници с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) при перорално приложение на единична доза аписабан 5 mg. По тази причина е малко вероятно хемодиализата да бъде ефективен начин за овладяване на предозиране с аписабан.

В случаите, когато е необходимо неутрализиране на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неовладяно кървене, е налично неутрализиращо средство спрямо инхибиторите на фактор Ха (андексанет алфа) за възрастни (вж. точка 4.4). Може да се обмисли и прилагането на концентрати на протромбинов комплекс (PCC) или рекомбинантен фактор VIIa. Обратимостта на фармакодинамичните ефекти на аписабан, показана чрез промени в теста за образуване на тромбин, е видна в края на инфузията и достига изходни стойности в рамките на 4 часа след началото 30-минутна инфузия с 4-факторен PCC при здрави индивиди. Липсва обаче клиничен опит от употребата на продукти с 4-факторни PCC за спиране на кървенето при индивиди, приели аписабан. Понастоящем липсва опит от употребата на рекомбинантен фактор VIIa при индивиди, лекувани с аписабан. Рекомбинантен фактор VIIa може да се приложи повторно дозата да се титрира в зависимост от намаляването на кървенето.

При педиатрични пациенти не е установено специфично неутрализиращо средство (андексанет алфа), антагонизиращо фармакодинамичния ефект на апиксабан (вж. кратката характеристика на продукта, съдържащ андексанет алфа). Може да се обмисли трансфузия на прясно замразена плазма или прилагане на концентрати на протромбинов комплект (РСС), или рекомбинантен фактор VIIa.

В случаи на масивно кървене, в зависимост от конкретните възможности, трябва да се вземе предвид консултация със специалист по коагулационни нарушения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, директни инхибитори на фактор Ха, АТС код: B01AF02

Механизъм на действие

Апиксабан е мощен перорален, обратим, директен и високо селективен инхибитор на активното място на фактор Ха. Той не се нуждае от антитромбин III за антитромботична активност. Апиксабан инхибира свободния и тромб-свързан фактор Ха и протромбиназната активност. Апиксабан няма директен ефект върху тромбоцитната агрегация, но индиректно инхибира тромбоцитната агрегация, индуцирана от тромбин. Като инхибира фактор Ха, апиксабан предотвратява формирането на тромбин и образуването на тромби. Предклинични проучвания на апиксабан при животински модели показват антитромботична ефикасност при профилактиката на артериална и венозна тромбоза в дози, които запазват хемостазата.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на апиксабан са отражение на механизма на действие (инхибиране на фактор Ха). В резултат на инхибирането на фактор Ха, апиксабан удължава коагулационните тестове като протромбиново време (PT), INR (международно нормализирано съотношение) и активираното парциално тромбопластиново време (aPTT). При възрастни промените, наблюдавани при тези коагулационни тестове при очакваната терапевтична доза, са малки и до голяма степен варират. Не се препоръчва използването им за оценка на фармакодинамичните ефекти на апиксабан. При теста за формиране на тромбин апиксабан намалява потенциала на ендогенния тромбин, мярка за формирането на тромбин в човешка плазма.

Апиксабан показва също анти-фактор Ха активност (АХА), както се вижда от понижението на фактор Ха ензимната активност с много от готовите АХА китове на пазара, като обаче резултатите се различават при отделните китове. Резултатите от проучвания на апиксабан при педиатрични пациенти сочат, че линейната връзка между концентрацията на апиксабан и АХА е съпоставима с документираната преди това връзка при възрастни. Това подкрепя документирания механизъм на действие на апиксабан като селективен инхибитор на FXa. Резултатите за АХА, представени по-долу, са получени с използване на STA®Liquid Anti-Ха аriхабан теста.

В рамките на групата с тегло от 9 до ≥ 35 kg в проучване CV185155 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и на максималната АХА е между 27,1 (22,2) ng/ml и 71,9 (17,3) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) C_{\min} и C_{\max} 30,3 (22) ng/ml и 80,8 (16,8) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза апиксабан 2,5 mg два пъти дневно.

В рамките на групата с тегло от 6 до ≥ 35 kg в проучване CV185362 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и на максималната АХА е между 67,1 (30,2) ng/ml и 213 (41,7) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ 71,3 (61,3) ng/ml и 230 (39,5) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза аписабан 5 mg два пъти дневно.

В рамките на групата с тегло от 6 до ≥ 35 kg в проучване CV185325 средната геометрична (%CV) на минималната АХА и на максималната АХА е между 47,1 (57,2) ng/ml и 146 (40,2) ng/ml, съответстващо на средна геометрична (%CV) $C_{\min ss}$ и $C_{\max ss}$ 50 (54,5) ng/ml и 144 (36,9) ng/ml. Експозициите, постигнати при тези диапазони на АХА при педиатрични схеми на прилагане, са сравними с тези при възрастни, които получават доза аписабан 5 mg два пъти дневно.

Прогнозната експозиция в стационарно състояние и активността на анти-фактор Ха за педиатричните проучвания предполага, че флуктуацията на концентрацията на аписабан от пикова до най-ниска концентрация в стационарно състояние и на нивата на АХА са приблизително 3-кратни (мин., макс.: 2,65 – 3,22) в общата популация.

Въпреки че при лечението с аписабан не се изисква рутинно проследяване на експозицията, калибрирани количествени анти-фактор Ха анализи може да са полезни в изключителни ситуации, когато информация за експозицията може да е полезна за вземане на клинични решения, напр. предозиране и спешна хирургична операция.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и профилактика на рецидивиращ ВТЕ при педиатрични пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години

Проучване CV185325 е рандомизирано, активно-контролирано, открито, многоцентрово проучване на аписабан за лечение на ВТЕ при педиатрични пациенти. Това дескриптивно проучване на ефикасността и безопасността включва 217 педиатрични пациенти; при които се налага антикоагулантно лечение за ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ; 137 пациенти във възрастова група 1 (12 до < 18 години), 44 пациенти във възрастова група 2 (2 до < 12 години), 32 пациенти във възрастова група 3 (28 дни до < 2 години) и 4 пациенти във възрастова група 4 (от раждане до < 28 дни). Индексът на ВТЕ е потвърден, както чрез образна диагностика, така и чрез независима оценка. Преди рандомизирането пациентите са лекувани със стандартна антикоагулантна терапия за период до 14 дни (средната (SD), продължителността на лечението със стандартна антикоагулантна терапия преди започване на лекарството по проучването е 4,8 (2,5) дни, а 92,3% от пациентите започват ≤ 7 дни). Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 на подходяща за възрастта лекарствена форма на аписабан (дозите са коригирани за еквивалентна на теглото натоварваща доза при възрастни - 10 mg два пъти дневно за 7 дни, последвано от 5 mg два пъти дневно) или СГ. При пациентите на възраст от 2 до < 18 години СГ се състоят от нискомолекулен хепарин (LMWH), нефракциониран хепарин (UFH) или антагонисти на витамин К (VKA). Стандартните грижи при пациентите на възраст от 28 дни до < 2 години са ограничени до хепарин (UFH или LMWH). Основната фаза на лечение продължава от 42 до 84 дни при пациентите на възраст < 2 години и 84 дни при пациентите на възраст > 2 години. Пациентите на възраст от 28 дни до < 18 години, които са рандомизирани да получават аписабан, имат възможност да продължат лечението с аписабан за 6 до 12 допълнителни седмици във фазата на продължението.

Първичната крайна точка за ефикасност е съставена от всички потвърдени чрез образно изследване и потвърдени симптоматични и асимптоматични случаи на рецидивиращ ВТЕ, както и смърт, свързана с ВТЕ. В нито една от групите на лечение няма пациент със смърт,

свързана с ВТЕ. Общо 4 (2,8%) пациенти в групата на апиксабан и 2 (2,8%) пациенти в групата на СГ имат най-малко 1 случай на потвърдено симптоматично или асимптоматично събитие на рецидивиращ ВТЕ.

Медианата на продължителността на експозицията при 143 лекувани пациенти в рамките на апиксабан е 84,0 дни. Експозицията превишава 84 дни при 67 (46,9%) пациенти. Първичната крайна точка за безопасност, съставена от масивно и CRNM кървене, е наблюдавана при 2 (1,4%) пациенти на апиксабан спрямо 1 (1,4%) пациент на стандартни грижи с RR 0,99 (95% CI 0,1;10,8). Във всички случаи това се отнася за CRNM кървене. Малко кървене се съобщава при 51 (35,7%) пациенти в групата на апиксабан и 21 (29,6%) пациенти в групата на СГ с RR 1,19 (95% CI 0,8; 1,8).

Масивно кървене се определя като кървене, което отговаря на един или повече от следните критерии: а (i) летално кървене; ii) клинично изявено кървене, свързано с намаляване на Hgb с най-малко 20 g/l (2 g/dl) за период от 24 часа; (iii) кървене, което е ретроперитонеално, белодробно, вътречерепно или по друг начин засяга централната нервна система; и (iv) кървене, което налага хирургическа интервенция в условия на операционна (включително интервенционална радиология).

CRNM кървене се дефинира като кървене, което удовлетворява едно или и двете от следните: (i) изявено кървене, за което се прилага кръвен продукт и което не се дължи пряко на подлежащо медицинско заболяване на участника и (ii) кървене, което налага медицинска или хирургическа намеса за възстановяване на хемостазата в условия, различни от тези на операционна.

Малко кървене се определя като всяко изявено кървене или кървене на база макроскопски данни, което не отговаря на горните критерии нито за масивно кървене, нито за клинично значимо, немасивно кървене. Менструалното кървене е класифицирано като малко кървене, а не като клинично значимо немасивно.

При 53 пациенти, които влизат във фазата на продължение и са лекувани с апиксабан, не се съобщава за събития на симптоматичен и асимптоматичен рецидивиращ ВТЕ или свързана с ВТЕ смърт. Нито един от пациентите във фазата на продължението няма събитие, оценено като масивно или CRNM кървене. Осем (8/53; 15,1%) пациенти във фазата на продължението получават малко кървене.

Има 3 смъртни случая в групата на апиксабан и 1 смъртен случай в групата на СГ, като всичките са оценени от изследователя като несвързани с лечението. Нито един от смъртните случаи не се дължи на ВТЕ или събитие на кървене според оценката, извършена от независима комисия за оценка на събития.

Базата данни за безопасност на апиксабан при педиатрични пациенти е базирана на проучване CV185325 за лечение на ВТЕ и профилактика на рецидивиращ ВТЕ, допълнена от проучване PREVAPIX-ALL и проучване SAXOPHONE за първична профилактика на ВТЕ и проучване с единична доза CV185118. То включва 970 педиатрични пациенти като 568 от тях получават апиксабан.

Няма одобрено педиатрично показание за първична профилактика на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ).

Профилактика на ВТЕ при педиатрични пациенти с остра лимфобластна левкемия или лимфобластен лимфом (ОЛЛ, ЛЛ)

В проучването PREVAPIX-ALL общо 512 пациенти на възраст от ≥ 1 до < 18 с новодиагностицирана ОЛЛ или ЛЛ, получаващи индукционна химиотерапия, включително

аспарагиназа чрез имплантирано устройство за централен венозен достъп, са рандомизирани 1:1 в открито изпитване да получават тромبوпрофилактика с апиксабан или стандартни грижи (без системна антикоагулация). Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи 2,5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 3). Апиксабан се предлага като таблетка от 2,5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Медианата на продължителността на експозицията в рамото с апиксабан е 25 дни.

Таблица 3: Дозировка на апиксабан в проучването PREVAPIX-ALL

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до < 10,5 kg	0,5 mg два пъти дневно
10,5 до < 18 kg	1 mg два пъти дневно
18 до < 25 kg	1,5 mg два пъти дневно
25 до < 35 kg	2 mg два пъти дневно
≥ 35 kg	2,5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за ефикасност е съставена от потвърдена симптоматична и асимптоматична нелетална дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, церебрална венозна синусова тромбоза и смърт, свързана с венозен тромбоемболизъм. Честотата на първичната крайна точка за ефикасност е 31 (12,1%) в рамото на апиксабан спрямо 45 (17,6%) в рамото на стандартни грижи. Намалването на относителния риск не достига значимост.

Крайните точки за безопасност са потвърдени по критериите на ISTH. Първичната крайна точка за безопасност, масивно кървене, настъпва при 0,8% от пациентите във всяко терапевтично рамо. CRNM кървене настъпва при 11 пациенти (4,3%) в рамото на апиксабан и при 3 пациенти (1,2%) в рамото на стандартни грижи. Най-честото събитие на CRNM кървене, допринасящо за разлика в лечението, е лек до умерен по интензитет епистаксис. Събития на малък кръвоизлив настъпват при 37 пациенти в рамото на апиксабан (14,5%) и при 20 пациенти (7,8%) в рамото на стандартни грижи.

Профилактика на тромбоемболизъм (TE) при педиатрични пациенти с вродено или придобито сърдечно заболяване

SAXOPHONE е рандомизирано 2:1, открито, многоцентрово, сравнително проучване при пациенти на възраст от 28 дни до < 18 години с вродено или придобито сърдечно заболяване, при които е необходима антикоагулация. Пациентите получават или апиксабан или стандартни грижи за тромبوпрофилактика с антагонист на витамин К или нискомолекулен хепарин. Апиксабан се прилага по схема с фиксирана доза на стъпки според телесното тегло, така че да се постигнат експозиции, сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи доза 5 mg два пъти дневно (вж. Таблица 4). Апиксабан се предлага като таблетка от 5 mg, таблетка от 0,5 mg или перорален разтвор 0,4 mg/ml. Средната продължителността на експозицията в рамото с апиксабан е 331 дни.

Таблица 4: Дозировка на апиксабан в проучването SAXOPHONE

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
6 до < 9 kg	1 mg два пъти дневно
9 до < 12 kg	1,5 mg два пъти дневно
12 до < 18 kg	2 mg два пъти дневно
18 до < 25 kg	3 mg два пъти дневно
25 до < 35 kg	4 mg два пъти дневно

Диапазон на теглото	Схема на прилагане
≥ 35 kg	5 mg два пъти дневно

Първичната крайна точка за безопасност, съставена от оценено, дефинирано според ISTH масивно и CRNM кървене, настъпва при 1 (0,8%) от 126 пациенти в рамото на апиксабан и при 3 (4,8%) от 62 пациенти в рамото на стандартни грижи. Вторичната крайна точка за безопасност на оценено, масивно, CRNM кървене и всички събития на кървене са сходни по честота в двете терапевтични рамена. Вторичната крайна точка за безопасност на прекратяване на лекарството поради нежелано събитие, непоносимост или кървене е съобщена при 7 (5,6%) участници в рамото на апиксабан и при 1 (1,6%) участник в рамото на стандартни грижи. При никой от пациентите в двете терапевтични рамена не настъпва тромбоемболично събитие. В никое от терапевтичните рамена няма смъртни случаи.

Това проучване е с проспективен дизайн за дескриптивна ефикасност и безопасност поради очакваната ниска честота на събития на ТЕ и на кървене в тази популация. Поради наблюдаваната ниска честота на ТЕ в това проучване е невъзможно извършването на категорична оценка на съотношението полза/риск.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията за лечение на венозен тромбоемболизъм с Eliquis в една или повече подгрупи на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимална концентрация (C_{max}) при педиатрични пациенти приблизително 2 часа след приложение на единична доза.

При възрастни абсолютната бионаличност на апиксабан е приблизително 50% за дози до 10 mg. Апиксабан се абсорбира бързо, като достига максимални концентрации (C_{max}) 3 до 4 часа след приема на таблетката. Приемът с храна не повлиява на AUC или C_{max} на апиксабан при доза до 10 mg. Апиксабан може да се приема със или без храна.

Фармакокинетиката на апиксабан е линейна с пропорционално на дозата увеличение на експозицията при доза до 10 mg перорално. При дози ≥ 25 mg апиксабан показва ограничена от разтварянето абсорбция с намалена бионаличност. Параметрите на експозиция на апиксабан показват ниска до умерена вариабилност, отразена чрез интра- и интериндивидуална вариабилност, съответно ~20% CV и ~30% CV.

След перорално приложение на 10 mg апиксабан като 2 натрошени таблетки по 5 mg, разтворени в 30 ml вода експозицията е сравнима с тази след перорално приложение на 2 цели таблетки по 5 mg. След перорално приложение на 10 mg апиксабан като 2 натрошени таблетки по 5 mg с 30 g ябълково пюре C_{max} и AUC са по-ниски съответно с 21% и 16% в сравнение с приложението на 2 цели таблетки по 5 mg. Намалението на експозицията не се счита за клинично значимо.

След приложение на натрошена таблетка апиксабан 5 mg, разтворена в 60 ml G5W и въведена чрез назогастрална сонда експозицията е подобна на експозицията, наблюдавана в други клинични проучвания, включващи здрави участници, които получават единична перорална доза апиксабан 5 mg под формата на таблетка.

Като се отчита предвидимият, пропорционален на дозата фармакокинетичен профил на апиксабан, резултатите от проведени проучвания за бионаличността са приложими за по-ниски дози апиксабан.

Разпределение

При възрастни свързването с плазмените протеини е приблизително 87%. Обемът на разпределение (V_{ss}) е приблизително 87%.

Липсват данни за свързването на апиксабан с плазмените протеини, специфично за педиатричната популация.

Биотрансформация и елиминиране

Апиксабан има няколко пътища на елиминиране. Около 25% от приложената доза апиксабан при възрастни се открива под формата на метаболити, като по-голямата част се елиминират с фекалиите. При възрастни бъбречната екскреция на апиксабан представлява около 27% от общия клирънс. При клинични и неклинични изпитвания се наблюдава съответно допълнително участие на билиарна и директна чревна екскреция.

При възрастни апиксабан има общ клирънс около 3,3 л/час и полуживот около 12 часа. В педиатрията апиксабан е с общ привиден клирънс от около 3,0 л/ч.

О-диметилиране и хидроксилиране на 3-оксопиперидинилната група са основните пътища на биотрансформация. Апиксабан се метаболизира основно чрез CYP3A4/5 и по-малко чрез CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Непромененият апиксабан е основният свързан с активното вещество, компонент в човешката плазма без наличие на активни циркулиращи метаболити. Апиксабан е субстрат на транспортни протеини, P-gp и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP).

Бъбречно увреждане

При педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години тежко бъбречно увреждане се дефинира като изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) под 30 ml/min/1,73 m² телесна повърхност (BSA). В проучване CV185325 при пациенти на възраст под 2 години праговите стойности, определящи тежко бъбречно увреждане по пол и постнатална възраст са обобщени в Таблица 5 по-долу; всяка съответства на eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA за пациентите на възраст ≥ 2 години.

Таблица 5: Прагове на eGFR за допустимост в проучване CV185325

Постнатална възраст (пол)	Референтен диапазон на GFR (ml/min/1,73 m ²)	Праг за допустимост на eGFR*
1 седмица (мъжки и женски)	41 ± 15	≥ 8
2 – 8 седмици (мъжки и женски)	66 ± 25	≥ 12
> 8 седмици до < 2 години (мъжки и женски)	96 ± 22	≥ 22
2 – 12 години (мъжки и женски)	133 ± 27	≥ 30
13 – 17 години (мъжки)	140 ± 30	≥ 30
13 – 17 години (женски)	126 ± 22	≥ 30

*Праговете стойности за допустимост за участие в проучване CV185325, където изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) е изчислена по актуализираната формула на Schwartz до леглото на болния (Schwartz, GJ et al., CJASN 2009). Тези прагови стойности съгласно протокола съответстват на eGFR, под които, се счита, че проспективният пациент има „незадоволителна бъбречна функция“, която изключва участие в проучването CV185325. Всяка прагова стойност се дефинира като eGFR < 30% от 1 стандартно отклонение (SD) под референтния диапазон на GFR по отношение на възрастта и пола. Праговете стойности за пациентите на възраст < 2 години съответстват на eGFR < 30 ml/min/1,73 m², общоприетото определение за тежка бъбречна недостатъчност при пациенти на възраст > 2 години.

Педиатричните пациенти със скорост на гломерулна филтрация ≤ 55 ml/min/1,73 m² не участват в проучване CV185325, въпреки че тези с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до < 60 ml/min/1,73 m² BSA) са допустими. Въз основа на данни при възрастни и ограничени данни при всички лекувани с апиксабан педиатрични пациенти (вж. точка 5.2) не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Апиксабан не се препоръчва при педиатрични пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Нарушената бъбречна функция не повлиява пиковите концентрации на апиксабан при възрастни. Наблюдава се увеличение на експозицията на апиксабан, което корелира с намаляването на бъбречната функция, измерена чрез креатининовия клирънс. При лица с леко (креатининов клирънс 51-80 ml/min), умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15-29 ml/min) бъбречно увреждане, плазмените концентрации на апиксабан (AUC) са съответно повишени с 16, 29 и 44% в сравнение с лица с нормален креатининов клирънс. Бъбречното увреждане няма очевиден ефект върху връзката между плазмените концентрации на апиксабан и инхибирането на активността на анти-фактор Ха.

При възрастни с краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) AUC на апиксабан е повишена с 36% при прилагане на еднократна доза апиксабан 5 mg непосредствено след хемодиализа в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Хемодиализа, започната два часа след прилагане на еднократна доза апиксабан 5 mg, повишава AUC на апиксабан с 14% при тези участници с ESRD, което съответства на диализен клирънс на апиксабан 18 ml/min. Няма вероятност хемодиализата да е ефективен начин за лечение на предозиране на апиксабан.

Чернодробно увреждане

Апиксабан не е проучван при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане.

В едно проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане Child Pugh клас А скор 5 (n=6) и 6 (n=2), и 8 пациенти с умерено чернодробно заболяване Child Pugh клас В скор 7 (n=6) и 8 (n=2) с контролна група от 16 здрави доброволци, фармакокинетичните и фармакодинамични параметри при еднократна доза апиксабан 5 mg не се променят при пациентите с чернодробно увреждане. Промените в анти-фактор Ха активността и INR са сравними между пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане и здравите участници.

Пол

Разлики във фармакокинетичните свойства, свързани с пола, не са проучвани при педиатрични пациенти.

При възрастни експозицията на апиксабан е приблизително 18% по-висока при жени, отколкото при мъже.

Етнически произход и раса

Разликите във фармакокинетичните свойства, свързани с етническия произход и расата, не са проучвани при педиатрични пациенти.

Телесно тегло

Прилагането на апиксабан при педиатрични пациенти е по схема с фиксирана доза според телесното тегло.

При възрастни при сравняване на експозицията на апиксабан при участници с телесно тегло от 65 до 85 kg, телесно тегло >120 kg се свързва с приблизително 30% по-ниска експозиция, а телесно тегло < 50 kg се свързва с приблизително 30% по-висока експозиция.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

При възрастни връзката фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД) между плазмената концентрация на апиксабан и няколко фармакодинамични крайни точки (анти-фактор Ха активност [АХА], INR, РТ, аРТТ) е оценена след прилагане на дози в широк диапазон (0,5 – 50 mg). Подобно на това резултатите от оценка на ФК/ФД на апиксабан при педиатрични пациенти сочат линейна връзка между концентрацията и АХА. Това е съпоставимо с документираната преди това връзка при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, фертилитет и ембрио-фетално развитие, и ювенилна токсичност.

Основните наблюдавани ефекти в проучванията за токсичност при многократно прилагане са тези, свързани с фармакодинамичното действие на апиксабан върху параметрите на кръвосъсирването. В проучванията за токсичност е установена тенденция към малка или липса на увеличение на склонността към кървене. Въпреки това, тъй като това може да се дължи на по-ниска чувствителност на животинските видове в сравнение с хора, този резултат трябва да се интерпретира с повишено внимание, когато се екстраполира при хора.

В млякото на плъхове е установено високо съотношение мляко/майчина плазма (C_{max} около 8, АUC около 30), което вероятно се дължи на активния транспорт в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на гранулата

Лактоза
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (E468)
Натриев лаурилсулфат (E487)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E1518)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След смесване с вода, адаптирано мляко за бебета или ябълков сок сместа трябва да се използва в рамките на 2 часа.

След смесване с ябълково пюре сместа трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Защитено от деца саше от алуминиево фолио с 1 x 0,5 mg обвита гранула.

Защитено от деца саше от алуминиево фолио с 3 x 0,5 mg обвити гранули.

Защитено от деца саше от алуминиево фолио с 4 x 0,5 mg обвити гранули.

Всяка картонена опаковка съдържа 28 сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Подробни указания за приготвянето и прилагането на дозата са предоставени в указанията за употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/691/017
EU/1/11/691/018
EU/1/11/691/019

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 май 2011 г.
Дата на последно подновяване: 11 януари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН/(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Италия

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и всички последващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да се увери, че във всяка държава членка, където Elikvis е пуснат на пазара, всички медицински специалисти, пациенти и/или лица, полагащи грижи за педиатрични пациенти, които получават Elikvis, имат достъп до Картата на пациента (приложена във всяка опаковка с лекарството).

Ключови елементи на Картата на пациента:

- Признаците или симптомите на кървене и кога да търсят медицинска помощ
- Важността да спазват лечението
- Необходимостта да носят Картата на пациента винаги със себе си
- Необходимостта да информират медицинските специалисти, че приемат Elikvis, ако се налага да им бъде направена операция или инвазивна процедура

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 2,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 2,5 mg филмирани таблетки
апиксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg апиксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
60 x 1 филмирана таблетка
100 x 1 филмирана таблетка
168 филмирани таблетки
200 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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
EU/1/11/691/020

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Eliquis 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР 2,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 2,5 mg таблетки
апиксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР 2,5 mg (Символ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 2,5 mg таблетки
апиксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Символ слънце

Символ луна

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 5 mg филмирани таблетки
апиксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg апиксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 x 1 филмирана таблетка
168 филмирани таблетки
200 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Eliquis 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 5 mg таблетки
апиксабан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИЕКТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 0,15 mg гранули в капсули за отваряне
апиксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула за отваряне съдържа 0,15 mg апиксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в капсули за отваряне
28 капсули за отваряне

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката и указанията за употреба.
Не поглъщайте капсулата за отваряне. Отворете и смесете съдържанието с течност.
За перорално приложение след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/691/016 (28 капсули за отваряне, съдържащи гранули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Външна картонена опаковка: Eliquis 0,15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 0,5 mg обвита гранула в саше
апиксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко 0,5 mg саше съдържа 1 x 0,5 mg обвита гранула апиксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Обвити гранули в саше
28 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката и указанията за употреба.
За перорално приложение след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/691/017 (28 сашета, всяко саше съдържа 1 обвита гранула)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Eliquis 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Eliquis 0,5 mg обвита гранула
апиксабан
перорално приложение

2 НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BMS/Pfizer EEIG

4. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

5. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

6. ДРУГО

1 гранула (0,5 mg)

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 1,5 mg обвити гранули в саше
апиксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко 1,5 mg саше съдържа 3 x 0,5 mg обвити гранули апиксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Обвити гранули в саше
28 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката и указанията за употреба.
За перорално приложение след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/691/018 (28 сашета, всяко саше съдържа 3 обвити гранули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Eliquis 1,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Eliquis 1,5 mg обвити гранули
апиксабан
перорално приложение

2 НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BMS/Pfizer EEIG

4. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

5. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

6. ДРУГО

3 гранули (1,5 mg)

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eliquis 2 mg обвити гранули в саше
апиксабан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко 2,0 mg саше съдържа 4 x 0,5 mg обвити гранули апиксабан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Обвити гранули в саше
28 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката и указанията за употреба.
За перорално приложение след разтваряне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/691/019 (28 сашета, всяко саше съдържа 4 обвити гранули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Eliquis 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Eliquis 2 mg обвити гранули
апиксабан
перорално приложение

2 НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BMS/Pfizer EEIG

4. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

5. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

6. ДРУГО

4 гранули (2 mg)

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Eliquis (апиксабан)

Карта на пациента

Тази карта винаги трябва да се носи от Вас / детето / полагащото грижи лице.

Покажете тази карта на фармацевта, денталния лекар и други медицински специалисти преди лечение.

Аз съм на антикоагулантно лечение с Eliquis (апиксабан) за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци.

Попълнете този раздел или се обърнете към лекаря да го направи.

Име:

Дата на раждане:

Показание:

Тегло:

Дозировка: mg два пъти дневно

Име на лекаря:

Телефон на лекаря:

Информация за пациентите / полагащите грижи лица

- Приемайте/давайте Eliquis редовно, според инструкциите. Ако пропуснете сутрешната доза, приемете/дайте я веднага, щом се сетите, а също така може да я приемете заедно с вечерната доза. Пропуснатата вечерна доза може да се приеме/даде само същата вечер. Не приемайте/давайте две дози следващата сутрин, а вместо това продължете със схемата на прилагане два пъти дневно на следващата сутрин, както се препоръчва.
- Не спирайте приема/даването на Eliquis без да се консултирате с лекаря, поради риска Вие/пациентът да получите инсулт/кръвен съсирек или други усложнения.
- Eliquis спомага за разреждането на кръвта. Това обаче може да повиши риска от кървене.
- Признаците и симптомите на кървене включват поява на синини или подкожни кръвоизливи, катранени изпражнения, кръв в урината, кървене от носа, замаяност, умора, бледност или слабост, внезапно тежко главоболие, изкашляне на кръв или повръщане на кръв.
- В случай на кървене, което не спира от само себе си, **потърсете медицинска помощ незабавно.**
- Ако Вие/пациентът се нуждаете от операция или инвазивна процедура, уведомете лекаря, че Вие/пациентът приемате Eliquis.

{MM/TTTT}

Информация за медицинските специалисти

- Eliquis (апиксабан) е перорален антикоагулант, който действа чрез директно селективно инхибиране на фактор Ха.
- Eliquis може да повиши риска от кървене. В случаи на масивно кървене, той трябва да бъде спряен незабавно.
- Лечението с Eliquis не изисква рутинно проследяване на експозицията. Калибриран метод за количествено определяне на анти-фактор Ха може да бъде полезен при извънредни ситуации, напр. при предозиране и спешна хирургична интервенция (коагулационните тестове, като протромбиново време (PT), международно нормализирано съотношение (INR) и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), не се препоръчват) – вижте КХП.

Налично е неутрализиращо средство на анти-фактор Ха активността на аликсабан при възрастни; безопасността и ефикасността обаче при педиатрични пациенти не са установени (вж. кратката характеристика на продукта на андексанет алфа).

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Eliquis 2,5 mg филмирани таблетки апиксабан (apixaban)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Eliquis
3. Как да приемате Eliquis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eliquis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва

Eliquis съдържа активното вещество апиксабан и спада към група лекарства наречени антикоагуланти. Това лекарство помага за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци чрез блокиране на фактор Ха, който е важен компонент при кръвосъсирването.

Eliquis се използва при възрастни:

- да предотврати образуването на кръвни съсиреци (дълбока венозна тромбоза [ДВТ]) след операции за протезиране на тазобедрената или на коленната става. След операция на тазобедрената или коленната става е възможно да сте изложени на по-голям риск от образуване на кръвни съсиреци във вените на краката. Това може да доведе до подуване на краката със или без болка. Ако кръвният съсирек премине от крака в белите дробове, той може да блокира кръвотока, причинявайки недостиг на въздух със или без болка в гърдите. Това състояние (белодробен емболизъм) може да бъде животозастрашаващо и изисква незабавна лекарска намеса.
- да предотврати образуването на кръвен съсирек в сърцето при пациенти с неправилен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене) и поне един допълнителен рисков фактор. Кръвните съсиреци могат да се откъснат, да стигнат до мозъка и да доведат до инсулт, или да достигнат до друг орган и да попречат на нормалния кръвен ток към този орган (известно също като системен емболизъм). Инсултът може да бъде животозастрашаващ и изисква незабавна медицинска намеса.
- за лечение на кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробен емболизъм) и за да предотврати на повторно образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на краката и/или белите дробове.

Eliquis се използва при деца на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години за лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното образуване на кръвни съсиреци във вените или кръвоносните съдове на белите дробове.

За подходящата препоръчителна доза според телесното тегло вижте точка 3.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Eliquis

Не приемайте Eliquis

- ако сте **алергични** към апиксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако имате **силно кървене**;
- ако имате **заболяване на орган** от Вашето тяло, което увеличава риска от кървене (като **активна или скорошна язва** на стомаха или червата, **скорошно кървене в мозъка**);
- ако имате **чернодробно заболяване**, което води до повишен риск от кървене (чернодробна коагулопатия);
- ако **приемате лекарства за предотвратяване на кръвосъсирването** (напр. варфарин, ривароксабан, дабигатран или хепарин), освен когато променят противосъсирващото лечение, докато имате включен венозен или артериален катетър и получавате през него хепарин, за да не се запуши, или ако тръбичка се въведе в кръвоносен съд (катетърна аблация) за лечение на неправилен сърдечен ритъм (аритмия).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди приема на това лекарство, ако някое от следните обстоятелства се отнася за Вас:

- **повишен риск от кървене**, например:
 - **нарушения на кръвосъсирването**, включващи състояния, водещи до намалена активност на тромбоцитите;
 - **много високо кръвно налягане**, неконтролирано с медикаментозно лечение;
 - ако сте на възраст над 75 години;
 - ако теглото Ви е 60 kg или по-малко;
- **ако страдате от тежко бъбречно заболяване или ако сте на диализа**;
- **ако имате чернодробни проблеми или анамнеза за чернодробни проблеми**;
 - Това лекарство ще бъде използвано с повишено внимание при пациенти със симптоми на нарушена чернодробна функция
- **ако имате тръбичка (катетър) или Ви е поставена инжекция в гръбначния стълб** (за анестезия или намаляване на болка), Вашият лекар ще Ви каже да приемате това лекарство 5 или повече часа след отстраняването на катетъра;
- ако имате **протеза на сърдечна клапа**;
- ако Вашият лекар установи, че кръвното Ви налягане е нестабилно, или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на кръвния съсирек от белите Ви дробове.

Обърнете специално внимание при употребата на Eliquis

- Ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Ако се налага да направите операция или процедура, която може да доведе до кървене, Вашият лекар може да Ви каже временно да спрете приема на това лекарство за кратък период. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни дали дадена процедура може да причини кървене.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва при деца и юноши с телесно тегло под 35 kg.

Други лекарства и Elixquis

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Някои лекарства могат да засилят ефекта на Elixquis, а други могат да отслабят този ефект. Вашият лекар ще реши дали да бъдете лекувани с Elixquis докато приемате тези лекарства и колко стриктно трябва да бъде следено Вашето състояние.

Следните лекарства могат да засилят ефекта на Elixquis и да увеличат възможността от появата на нежелано кървене:

- някои **лекарства за гъбични инфекции** (напр. кетоконазол и др.);
- някои **антивирусни лекарства за HIV/СПИН** (напр. ритонавир);
- други **лекарства за намаляване на кръвосъсирването** (напр. еноксапарин и др.);
- **противовъзпалителни** или **болкоуспокояващи лекарства** (напр. ацетилсалицилова киселина или напроксен). Особено ако сте над 75 години и вземате ацетилсалицилова киселина, може да има по-голяма вероятност от кървене;
- **лекарства против високо кръвно налягане или при сърдечни проблеми** (напр. дилтиазем);
- **лекарства за лечение на депресия**, наречени **селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина** или **инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин**.

Следните лекарства могат да намалят способността на Elixquis да предпазва от образуване на кръвни съсиреци:

- **лекарства за лечение на епилепсия или гърчове** (напр. фенитоин и др.);
- **жълт кантарион** (билкова хранителна добавка, използвана при депресия);
- **лекарства за лечение на туберкулоза или други инфекции** (напр. рифампицин).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Не е известно какви могат да бъдат ефектите от приема на Elixquis върху бременността и плода. Не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна. **Свържете се незабавно с Вашия лекар**, ако забременеете по време на лечението с това лекарство.

Не е известно дали Elixquis преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете приема на това лекарство докато кърмите. Те ще Ви посъветват дали да прекратите кърменето или да спрете това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Няма данни, че Elixquis може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини.

Elixquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий

Ако лекарят Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди приема на това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Elixquis

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Доза

Преглътнете таблетката с вода. Elixquis може да се приема със или без храна.

Старайте се да приемате таблетките всеки ден по едно и също време за постигане на най-добър лечебен ефект.

Ако Ви е трудно да преглъщате таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини за приемане на Elixquis. Таблетката може да се натроши и смеси с вода или 5% воден разтвор на глюкоза, или ябълков сок, или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете.

Инструкции за натрошаване:

- Натрошете таблетката в хаванче с пестик.
- Внимателно прехвърлете всички прах в подходящ съд, след което смесете с малко – напр. 30 ml (2 супени лъжици) – вода или някоя от другите, споменати по-горе течности, за да приготвите смес.
- Глътнете сместа.
- Изплакнете хаванчето и пестика, използвани за натрошаване на таблетката, както и съда с малко вода или някоя от другите течности (напр. 30 ml) и глътнете течността.

Ако е необходимо, лекарят може да Ви приложи натрошената таблетка Elixquis, смесена с 60 ml вода или 5% воден разтвор на глюкоза, през назогастрална сонда.

Вземете Elixquis, както е предписан, за следните състояния:

За предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операции за протезиране на тазобедрената или на коленната става

Препоръчителната доза е една таблетка Elixquis **2,5 mg** два пъти на ден. Например една таблетка сутрин и една таблетка вечер.

Първата таблетка трябва да се приеме 12 до 24 часа след операцията.

Ако сте претърпели голяма операция на **тазобедрената става**, обичайно ще приемате таблетките в продължение на 32 до 38 дни.

Ако сте претърпели голяма операция на **коляното**, обичайно ще приемате таблетките в продължение на 10 до 14 дни.

За предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в сърцето при пациенти с неправилен сърдечен ритъм и поне един допълнителен рисков фактор

Препоръчителната доза е една таблетка Elixquis **5 mg** два пъти на ден.

Препоръчителната доза е една таблетка Elixquis **2,5 mg** два пъти на ден, ако:

- имате **силно намалена бъбречна функция**;
- **две или повече от следните са приложими при Вас**:
 - резултатите от кръвните Ви изследвания предполагат намалена бъбречна функция (стойността на серумния креатинин е 1,5 mg/dl (133 микромола/l) или повече);
 - Вие сте на 80 години или повече;
 - теглото Ви е 60 kg или по-ниско.

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер. Вашият лекар ще реши колко дълго време трябва да продължи лечението Ви.

За лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на белите дробове

Препоръчителната доза е **две таблетки Elixquis 5 mg** два пъти дневно през първите 7 дни, например, две таблетки сутрин и две вечер.

След 7 дни препоръчителната доза е **една таблетка Elixquis 5 mg** два пъти дневно, например, една таблетка сутрин и една вечер.

За предотвратяване на повторно образуване на кръвни съсиреци след завършване на 6-месечен курс на лечение

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **2,5 mg** два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължи лечението Ви.

Употреба при деца и юноши

За лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното образуване на кръвни съсиреци във вените или в кръвоносните съдове на белите дробове.

Винаги приемайте или давайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят или фармацевтът на Вашето дете. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

Опитайте се да приемате или давате дозата по същото време всеки ден за постигане на най-добър лечебен ефект.

Дозата Eliquis зависи от телесното тегло и ще бъде изчислена от лекаря.

Препоръчителната доза за деца и юноши с тегло най-малко 35 kg е **четири таблетки Eliquis 2,5 mg** два пъти дневно за първите 7 дни, например четири сутрин и четири вечер.

След 7 дни препоръчителната доза е **две таблетки Eliquis 2,5 mg** два пъти дневно, например две сутрин и две вечер.

За родители или полагачи грижи лица: наблюдавайте детето, за да се гарантира приемането на цялата доза.

Важно е да се спазват планираните посещения при лекаря, тъй като може да се наложи дозата да се коригира с промяната на теглото.

Вашият лекар може да промени Вашето противосъсирващо лечение, както следва:

- *Преминаване от Eliquis към противосъсирващи лекарства*

Спрете приема на Eliquis. Започнете лечението с противосъсирващото лекарство (например хепарин) по времето, в което би трябвало да вземете следващата таблетка.

- *Преминаване от противосъсирващи лекарства към Eliquis*

Спрете приема на противосъсирващите лекарства. Започнете лечението с Eliquis по времето, в което би трябвало да вземете следващата доза от противосъсирващото лекарство, след което продължете както обикновено.

- *Преминаване от противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин) към Eliquis*

Спрете приема на лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Ще е необходимо Вашият лекар да Ви направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да започнете приема на Eliquis.

- *Преминаване от Eliquis към противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин)*

Ако Вашият лекар Ви каже, че е необходимо да започнете да вземате лекарство, съдържащо антагонист на витамин К, продължете да вземате Eliquis поне още 2 дни след Вашата първа доза от лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да спрете приема на Eliquis.

Пациенти, подложени на кардиоверзио

Ако Вашият неправилен сърдечен ритъм трябва да бъде възстановен до нормалния чрез процедура, наречена кардиоверзио, приемайте това лекарство, когато Ви е казано от Вашия

лекар, за да се предотврати образуването на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове в мозъка и другите кръвоносни съдове в тялото Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза Eliquis

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте приели по-голяма от предписаната доза от това лекарство. Вземете опаковката на лекарството със себе си, дори и ако в нея не са останали таблетки.

Ако приемете по-голяма от препоръчителната доза Eliquis, рискът от кървене може да се повиши. Ако настъпи кървене, може да се наложи операция, кръвопреливане или друг вид лечение, което може да неутрализира анти-фактор Ха активността.

Ако сте пропуснали да приемете Eliquis

- Ако пропуснете сутрешната доза, приемете я веднага след като си спомните, а също така може да я приемете заедно с вечерната доза.
- Пропуснатата вечерна доза може да се приема само същата вечер. Не приемайте две дози следващата сутрин, а вместо това продължете със схемата на прилагане два пъти дневно на следващия ден, както се препоръчва.

Ако не сте сигурни как да постъпите или сте пропуснали повече от една доза, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели приема на Eliquis

Не спирайте приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар, защото рискът от образуване на кръвен съсирек може да бъде по-голям, ако прекратите преждевременно лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Eliquis може да се прилага за три различни заболявания. Известните нежелани реакции и честотата, с която те настъпват при всяко от заболяванията, може да се различават и са изброени за отделните заболявания по-долу. При тези заболявания най-честата основна нежелана реакция на това лекарство е кървенето, което потенциално може да бъде животозастрашаващо и да изисква незабавна медицинска помощ.

Известни са следните нежелани реакции, ако приемате Eliquis за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след операции за протезиране на тазобедренната или на коленната става.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Анемия, която може да причини умора или бледност
- Кървене, включително:
 - синини и отоци;
- Гадене.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Намален брой тромбоцити в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- Кървене:

- след операцията, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана (ранев секрет) или на мястото на инжектиране;
- от стомаха, червата или светла/червена кръв в изпражненията;
- кръв в урината;
- от носа;
- от влагалището;
- Ниско кръвно налягане, което може да предизвика замайване или ускорено сърцебиене;
- Кръвните изследвания може да покажат:
 - нарушена чернодробна функция;
 - повишение на някои чернодробни ензими;
 - повишение на билирубина, разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите;
- Сърбеж.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някои от тези симптоми.
- Кървене:
 - в мускулите;
 - в очите;
 - от венците и кървави храчки при кашляне;
 - от правото черво;
- Косопад.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кървене:
 - в мозъка или гръбначния стълб;
 - в белите дробове или гърлото;
 - в устата;
 - в корема или пространството в задната част на коремната кухина;
 - от хемороиди;
 - изследвания, показващи кръв в изпражненията или в урината;
- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (централни тъмни петна, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*);
- Възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или поява на синини.
- Кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност на бъбрека да функционира нормално (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Известни са следните нежелани реакции, ако приемате Eliquis за предотвратяване на образуването на кръвен съсирек в сърцето при пациенти с неправилен сърдечен ритъм и поне един допълнителен рисков фактор.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - в очите;
 - в стомаха или в червата;
 - от правото черво;
 - кръв в урината;
 - от носа;
 - от венците;
 - синини и отоци;
- Анемия, която може да причини умора или бледност;
- Ниско кръвно налягане, което може да предизвика замайване или ускорено сърцебиене;

- Гадене;
- Кръвните изследвания може да покажат:
 - повишена гама глутамилтрансфераза (ГГТ).

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Кървене:
 - в мозъка или гръбначния стълб;
 - в устата или кръв в храчката при кашляне;
 - в корема или от влагалището;
 - светла/червена кръв в изпражненията;
 - кървене, появяващо се след операция, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране
 - от хемороиди;
 - изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или в урината;
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- Кръвните изследвания може да покажат:
 - нарушена чернодробна функция;
 - повишение на някои чернодробни ензими;
 - повишение на билирубина, разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите;
- Кожен обрив;
- Сърбеж;
- Косопад;
- Алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някои от тези симптоми.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Кървене:
 - в белите дробове или гърлото;
 - в пространството в задната част на коремната кухина;
 - в мускул.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (централни тъмни петна, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или поява на синини.
- Кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност на бъбрека да функционира нормално (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Известни са следните нежелани реакции, ако приемате Eliquis за лечение или за предотвратяване на повторно появяване на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци във вените на белите дробове.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - от носа;
 - от венците;
 - кръв в урината;
 - синини по кожата и подуване;
 - в стомаха, червата или от правото черво;

- в устата;
- от влагалището;
- Анемия, която може да причини умора или бледност;
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- Гадене;
- Кожен обрив;
- Кръвните изследвания може да покажат:
 - повишение на гама глутамилтрансфераза (ГГТ) или аланин аминотрансфераза (АЛТ).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Ниско кръвно налягане, което може да предизвика замайване или ускорено сърцебиене;
- Кървене:
 - в очите;
 - в устата или кръв в храчките при изкашляне;
 - светла/червена кръв в изпражненията;
 - изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или в урината;
 - кървене след операция, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране;
 - от хемороиди;
 - в мускул;
- Сърбеж;
- Косопад;
- Алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някои от тези симптоми.
- Кръвните изследвания може да покажат:
 - нарушена чернодробна функция;
 - повишение на някои чернодробни ензими;
 - повишение на билирубина, разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Кървене:
 - в мозъка или гръбначния стълб;
 - в белите дробове.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кървене:
 - в корема или пространството в задната част на коремната кухина.
- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който може да изглежда като малки мишени (централни тъмни петна, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*);
- Възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или поява на синини.
- Кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност на бъбрека да функционира нормално (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Незабавно кажете на лекаря на детето, ако забележите някои от тези симптоми;

- Алергични реакции (свръхчувствителност), които може да предизвикат: подуване на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. Честотата на тези нежелани реакции е чести (могат да засегнат до 1 на 10 души).

Като цяло нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, лекувани с Eliquis, са подобни по вид на нежеланите реакции, наблюдавани при възрастни, и са главно леки до умерени по

тежест. Нежеланите реакции, наблюдавани по-често при деца и юноши, са кървене от носа и необичайно обилно вагинално кървене.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - от влагалището;
 - от носа.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - от венците;
 - кръв в урината;
 - образуване на синини и подуване;
 - от червата или ректума;
 - ярка/червена кръв в изпражненията;
 - кървене след хирургична операция включва образуване на синини и подуване, изтичане на кръв или течност от оперативната рана/инцизията (секреция от раната) или мястото на инжекцията;
- Косопад;
- Анемия, която може да предизвика умора или бледност;
- Понижен брой на тромбоцитите в кръвта на детето (което може да окаже влияние върху съсирването);
- Гадене;
- Кожен обрив;
- Сърбеж;
- Ниско кръвно налягане, което може да доведе до това детето да чувства замаяност или да има учестен пулс;
- Кръвните изследвания може да показват:
 - променена чернодробна функция;
 - повишение на някои чернодробни ензими;
 - повишена аланин аминотрансфераза (АЛТ).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кървене:
 - в корема или в пространството извън коремната кухина;
 - в стомаха;
 - в очите;
 - в устата;
 - от хеморoid;
 - в устата или кръв в секрета при кашляне;
 - в мозъка или в гръбначния мозък;
 - в белите дробове;
 - в мускул;
- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (петна с тъмен център, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*);
- Възпаление на кръвоносен съд (васкулит), което може да е причина за кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или образуване на синини;
- Кръвните изследвания може да показват:
 - повишение на гама-глутамилтрансферазата (ГГТ);
 - изследвания, показващи кръв в изпражненията или в урината.
- Кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност на бъбрека да функционира нормално (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eliquis

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eliquis

- Активното вещество е аписабан. Всяка таблетка съдържа 2,5 mg аписабан.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: **лактоза** (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат (E470b);
 - Филмово покритие: **лактоза монохидрат** (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин, жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Eliquis и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са жълти, кръгли (с диаметър 6 mm) и с надпис “893” от едната страна и “2½” от другата страна.

- Таблетките са опаковани в блистери, в картонени кутии по 10, 20, 56, 60, 168 и 200 филмирани таблетки.
- Има и еднодозови блистери в картонени кутии с 60x1 и 100x1 филмирана таблетка за доставка в болници.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Карта на пациента: информация за ползване на картата

В опаковката на Eliquis, заедно с листовката ще намерите Карта на пациента или Вашият лекар ще Ви предостави такава.

Тази Карта на пациента съдържа информация, която ще Ви бъде полезна и ще информира другите лекари, че приемате Eliquis. **Трябва винаги да носите тази карта със себе си.**

1. Вземете картата.
2. Отделете тази на съответния за Вас език (това става лесно чрез перфорираните краища).
3. Попълнете следните данни или се обърнете към Вашия лекар да направи това:
 - Име:
 - Дата на раждане:

- Показание:
 - Доза: mg два пъти дневно
 - Име на лекаря:
 - Телефон на лекаря:
4. Сгънете картата и я носете винаги със себе си.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Италия

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf.: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Eliquis 5 mg филмирани таблетки апиксабан (apixaban)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Eliquis
3. Как да приемате Eliquis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eliquis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва

Eliquis съдържа активното вещество апиксабан и спада към група лекарства наречени антикоагуланти. Това лекарство помага за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци чрез блокиране на фактор Ха, който е важен компонент при кръвосъсирването.

Eliquis се използва при възрастни:

- да предотврати образуването на кръвен съсирек в сърцето при пациенти с неправилен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене) и поне един допълнителен рисков фактор. Кръвните съсиреци могат да се откъснат, да стигнат до мозъка и да доведат до инсулт, или да достигнат до друг орган и да попречат на нормалния кръвен ток към този орган (известно също като системен емболизъм). Инсултът може да бъде животозастрашаващ и изисква незабавна медицинска намеса.
- за лечение на кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) и в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробен емболизъм) и за да предотврати повторно образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на краката и/или белите дробове.

Eliquis се използва при деца на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години за лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното образуване на кръвни съсиреци във вените или кръвоносните съдове на белите дробове.

За подходящата препоръчителна доза според телесното тегло вижте точка 3.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Eliquis

Не приемайте Eliquis

- ако сте **алергични** към аписабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако имате **силно кървене**;
- ако имате **заболяване на орган** от Вашето тяло, което увеличава риска от кървене (като **активна или скорошна язва** на стомаха или червата, **скорошно кървене в мозъка**);
- ако имате **чернодробно заболяване**, което води до повишен риск от кървене (чернодробна коагулопатия);
- ако **приемате лекарства за предотвратяване на кръвосъсирването** (напр. варфарин, ривароксабан, дабигатран или хепарин), освен когато промените противосъсирващото лечение, докато имате включен венозен или артериален катетър и получавате през него хепарин, за да не се запуши, или ако тръбичка се въведе в кръвоносен съд (катетърна аблация) за лечение на неправилен сърдечен ритъм (аритмия).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди приема на това лекарство, ако някое от следните обстоятелства се отнася за Вас:

- **повишен риск от кървене**, например:
 - **нарушения на кръвосъсирването**, включващи състояния, водещи до намалена активност на тромбоцитите;
 - **много високо кръвно налягане**, неконтролирано с медикаментозно лечение;
 - ако сте на възраст над 75 години;
 - ако теглото Ви е 60 kg или по-малко;
- **ако страдате от тежко бъбречно заболяване или ако сте на диализа**;
- **ако имате чернодробни проблеми или анамнеза за чернодробни проблеми**;
 - Това лекарство ще бъде използвано с повишено внимание при пациенти със симптоми на нарушена чернодробна функция;
- **ако сте имали тръбичка (катетър) или инжекция в гръбначния стълб** (за анестезия или намаляване на болка), лекарят ще Ви каже да приемете това лекарство 5 или повече часа след отстраняването на катетъра;
- **ако имате протеза на сърдечна клапа**;
- ако Вашият лекар установи, че кръвното Ви налягане е нестабилно, или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на кръвния съсирек от белите Ви дробове.

Обърнете специално внимание при употребата на Eliquis

- Ако знаете, че имате заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на Вашия лекар, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Ако се налага да направите операция или процедура, която може да доведе до кървене, Вашият лекар може да Ви каже временно да спрете приема на това лекарство за кратък период. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни дали дадена процедура може да причини кървене.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва при деца и юноши с телесно тегло под 35 kg.

Други лекарства и Eliquis

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Някои лекарства могат да засилят ефекта на Eliquis, а други могат да отслабят този ефект. Вашият лекар ще реши дали да бъдете лекувани с Eliquis докато приемате тези лекарства и колко стриктно трябва да бъде следено Вашето състояние.

Следните лекарства могат да засилят ефекта на Eliquis и да увеличат възможността от появата на нежелано кървене:

- някои **лекарства за гъбични инфекции** (напр. кетоконазол и др.);
- някои **антивирусни лекарства за HIV/СПИН** (напр. ритонавир);
- други **лекарства за намаляване на кръвосъсирването** (напр. еноксапарин и др.);
- **противовъзпалителни** или **болкоуспокояващи лекарства** (напр. ацетилсалицилова киселина или напроксен). Особено ако сте над 75 години и вземате ацетилсалицилова киселина, може да има по-голяма вероятност от кървене;
- **лекарства против високо кръвно налягане или при сърдечни проблеми** (напр. дилтиазем);
- **лекарства за лечение на депресия**, наречени **селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина** или **инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин**.

Следните лекарства могат да намалят способността на Eliquis да предпазва от образуване на кръвни съсиреци:

- **лекарства за лечение на епилепсия или гърчове** (напр. фенитоин и др.);
- **жълт кантарион** (билкова хранителна добавка, използвана при депресия);
- **лекарства за лечение на туберкулоза или други инфекции** (напр. рифампицин).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Не е известно какви могат да бъдат ефектите от приема на това лекарство върху бременността и плода. Не трябва да приемате Eliquis, ако сте бременна. **Свържете се незабавно с Вашия лекар**, ако забременеете по време на лечението с това лекарство.

Не е известно дали Eliquis преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да започнете приема на това лекарство докато кърмите. Те ще Ви посъветват дали да прекратите кърменето или да спрете това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Няма данни, че Eliquis може да наруши способността Ви за шофиране или работа с машини.

Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий

Ако лекарят Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди приема на това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Eliquis

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Доза

Преглътнете таблетката с вода. Eliquis може да се приема със или без храна.

Старайте се да приемате таблетките всеки ден по едно и също време за постигане на най-добър лечебен ефект.

Ако Ви е трудно да преглъщате таблетката цяла, попитайте Вашия лекар за други начини за приемане на Eliquis. Таблетката може да се натроши и смеси с вода или 5% воден разтвор на глюкоза, или ябълков сок, или ябълково пюре непосредствено преди да я приемете.

Инструкции за натрошаване:

- Натрошете таблетката в хаванче с пестик.
- Внимателно прехвърлете всички прах в подходящ съд, след което смесете с малко – напр. 30 ml (2 супени лъжици) – вода или някоя от другите, споменати по-горе течности, за да пригответе смес.
- Глътнете сместа.
- Изплакнете хаванчето и пестика, използвани за натрошаване на таблетката, както и съда с малко вода или някоя от другите течности (напр. 30 ml) и глътнете течността.

Ако е необходимо, лекарят може да Ви приложи натрошената таблетка Eliquis, смесена с 60 ml вода или 5% воден разтвор на глюкоза, през назогастрална сонда.

Вземете Eliquis, както е предписан, за следните състояния:

За предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в сърцето на пациенти с неравномерна сърдечна дейност и най-малко още един рисков фактор

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **5 mg** два пъти на ден.

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **2,5 mg** два пъти на ден, ако:

- имате **силно намалена бъбречна функция**;
- **две или повече от следните са приложими при Вас**:
 - резултатите от кръвните Ви изследвания предполагат намалена бъбречна функция (стойността на серумния креатинин е 1,5 mg/dl (133 микромола/l) или повече);
 - Вие сте на 80 години или повече;
 - теглото Ви е 60 kg или по-ниско.

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер.

Вашият лекар ще реши колко дълго време трябва да продължи лечението Ви.

За лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на белите дробове

Препоръчителната доза е **две таблетки Eliquis 5 mg** два пъти дневно през първите 7 дни, например, две таблетки сутрин и две вечер.

След 7 дни препоръчителната доза е **една таблетка Eliquis 5 mg** два пъти дневно, например, една таблетка сутрин и една вечер.

За предотвратяване на повторно образуване на кръвни съсиреци след завършване на 6-месечен курс на лечение

Препоръчителната доза е една таблетка Eliquis **2,5 mg** два пъти дневно, например една таблетка сутрин и една вечер.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да продължи лечението Ви.

Употреба при деца и юноши

За лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното образуване на кръвни съсиреци във вените или в кръвоносните съдове на белите дробове.

Винаги приемайте или давайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят или фармацевтът на Вашето дете. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

Опитайте се да приемате или давате дозата по същото време всеки ден за постигане на най-добър лечебен ефект.

Дозата Eliquis зависи от телесното тегло и ще бъде изчислена от лекаря.

Препоръчителната доза за деца и юноши с тегло най-малко 35 kg е **две таблетки Eliquis 5 mg** два пъти дневно за първите 7 дни, например две сутрин и две вечер.

След 7 дни препоръчителната доза е **една таблетка Eliquis 5 mg** два пъти дневно, например една сутрин и една вечер.

За родители или полагачи грижи лица: наблюдавайте детето, за да се гарантира приемането на цялата доза.

Важно е да се спазват планираните посещения при лекаря, тъй като може да се наложи дозата да се коригира с промяната на теглото.

Вашият лекар може да промени Вашето противосъсирващо лечение, както следва:

- *Преминаване от Eliquis към противосъсирващи лекарства*

Спрете приема на Eliquis. Започнете лечението с противосъсирващото лекарство (например хепарин) по времето, в което би трябвало да вземете следващата таблетка.

- *Преминаване от противосъсирващи лекарства към Eliquis*

Спрете приема на противосъсирващите лекарства. Започнете лечението с Eliquis по времето, в което би трябвало да вземете следващата доза от противосъсирващото лекарство, след което продължете както обикновено.

- *Преминаване от противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин) към Eliquis*

Спрете приема на лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Ще е необходимо Вашият лекар да Ви направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да започнете приема на Eliquis.

- *Преминаване от Eliquis към противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин)*

Ако Вашият лекар Ви каже, че е необходимо да започнете да вземате лекарство, съдържащо антагонист на витамин К, продължете да вземате Eliquis поне още 2 дни след Вашата първа доза от лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да спрете приема на Eliquis.

Пациенти, подложени на кардиоверзио

Ако Вашият неправилен сърдечен ритъм трябва да бъде възстановен до нормалния чрез процедура, наречена кардиоверзио, приемайте това лекарство, когато Ви е казано от Вашия лекар, за да се предотврати образуването на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове в мозъка и другите кръвоносни съдове в тялото Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза Eliquis

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте приели по-голяма от предписаната доза Eliquis. Вземете опаковката на лекарството със себе си, дори и ако в нея не са останали таблетки.

Ако приемете по-голяма от препоръчителната доза Eliquis, рискът от кървене може да се повиши. Ако настъпи кървене, може да се наложи операция, кръвопреливане или друг вид лечение, което може да неутрализира анти-фактор Ха активността.

Ако сте пропуснали да приемете Eliquis

- Ако пропуснете сутрешната доза, приемете я веднага след като си спомните, а също така може да я приемете заедно с вечерната доза.
- Пропуснатата вечерна доза може да се приема само същата вечер. Не приемайте две дози следващата сутрин, а вместо това продължете със схемата на прилагане два пъти дневно на следващия ден, както се препоръчва.

Ако не сте сигурни как да постъпите или сте пропуснали повече от една доза, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели приема на Eliquis

Не спирайте приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар, защото рискът от образуване на кръвен съсирек може да бъде по-голям, ако прекратите преждевременно лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Най-честата основна нежелана реакция на това лекарство е кръвенето, което потенциално може да бъде животозастрашаващо и да изисква незабавна медицинска помощ.

Известни са следните нежелани реакции, ако приемате Eliquis за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци в сърцето на пациенти с неритмична сърдечна дейност и поне един рисков фактор.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - в очите;
 - в стомаха или в червата;
 - от правото черво;
 - кръв в урината;
 - от носа;
 - от венците;
 - синини и отоци;
- Анемия, която може да причини умора или бледност;
- Ниско кръвно налягане, което може да предизвика замаяване или ускорено сърцебиене;
- Гадене;
- Кръвните изследвания може да покажат:
 - Повишение на гама глутамилтрансфераза (ГГТ).

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Кървене:
 - в мозъка или гръбначния стълб;
 - в устата или кръв в храчката при кашляне;
 - в корема или от влагалището;
 - светла/червена кръв в изпражненията;
 - кървене, появяващо се след операция, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране;
 - от хемороиди;
 - изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или в урината;
- Намален брой на тромбоцитите в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- Кръвните изследвания може да покажат:
 - нарушена чернодробна функция;
 - повишение на някои чернодробни ензими;
 - повишение на билирубина, разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите;
- Кожен обрив;
- Сърбеж;
- Косопад;

- Алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някои от тези симптоми.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Кървене:
 - в белите дробове или гърлото;
 - в пространството в задната част на коремната кухина;
 - в мускул.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (централни тъмни петна, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или поява на синини.
- Кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност на бъбрека да функционира нормално (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Известни са следните нежелани реакции, ако приемате Eliquis за лечение или за предотвратяване на повторно появяване на кръвни съсиреци във вените на краката и кръвни съсиреци във вените на белите дробове.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - от носа;
 - от венците;
 - кръв в урината;
 - синини по кожата и подуване;
 - в стомаха, червата, от правото черво;
 - в устата;
 - от влагалището;
- Анемия, която може да причини умора или бледност;
- Намален брой тромбоцити в кръвта (може да повлияе на кръвосъсирването);
- Гадене;
- Кожен обрив;
- Кръвните изследвания може да покажат:
 - повишена гама глутамилтрансфераза (ГГТ) или аланин аминотрансфераза (АЛТ).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Ниско кръвно налягане, което може да предизвика замайване или ускорено сърцебиене;
- Кървене, включително:
 - в очите;
 - в устата или кръв в храчките при изкашляне;
 - светла/червена кръв в изпражненията;
 - изследвания, показващи наличие на кръв в изпражненията или в урината;
 - кървене, появяващо се след операция, включително синини и отоци, изтичане на кръв или течност от хирургичната рана/разрез (ранев секрет) или мястото на инжектиране;
 - от хемороиди;
 - в мускул;
- Сърбеж;
- Косопад;

- Алергични реакции (свръхчувствителност), които могат да предизвикат: оток на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някои от тези симптоми;
- Кръвните изследвания може да покажат:
 - нарушена чернодробна функция;
 - повишение на някои чернодробни ензими;
 - повишение на билирубина, разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да предизвика пожълтяване на кожата и очите.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Кървене:
 - в мозъка или гръбначния стълб;
 - в белите дробове.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кървене:
 - в корема или в пространството в задната част на коремната кухина.
- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който може да изглежда като малки мишени (централни тъмни петна, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*);
- Възпаление на кръвоносните съдове (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или поява на синини.
- Кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност на бъбрека да функционира нормално (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Незабавно кажете на лекаря на детето, ако забележите някои от тези симптоми;

- Алергични реакции (свръхчувствителност), които може да предизвикат подуване на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. Честотата на тези нежелани реакции е чести (може да засегнат до 1 на 10 души).

Като цяло нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, лекувани с Eliquis, са подобни по вид на нежеланите реакции, наблюдавани при възрастни, и са главно леки до умерени по тежест. Нежеланите реакции, наблюдавани по-често при деца и юноши, са кървене от носа и необичайно обилно вагинално кървене.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Кървене, включително:

- от влагалището;
- от носа.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - от венците;
 - кръв в урината;
 - образуване на синини и подуване;
 - от червата или ректума;
 - ярка/червена кръв в изпражненията;
 - кървене след хирургична операция включва образуване на синини и подуване, изтичане на кръв или течност от оперативната рана/инцизията (секреция от раната) или мястото на инжекцията;
- Косопад;

- Анемия, която може да предизвика умора или бледност;
- Понижен брой на тромбоцитите в кръвта на детето (което може да окаже влияние върху съсирването);
- Гадене;
- Кожен обрив;
- Сърбеж;
- Ниско кръвно налягане, което може да доведе до това детето да чувства замаяност или да има учестен пулс
- Кръвните изследвания може да показват:
 - променена чернодробна функция;
 - повишение на някои чернодробни ензими;
 - повишена аланин аминотрансфераза (АЛТ).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кървене:
 - в корема или в пространството извън коремната кухина;
 - в стомаха;
 - в очите;
 - в устата;
 - от хеморойд;
 - в устата или кръв в секрета при кашляне;
 - в мозъка или в гръбначния мозък;
 - в белите дробове;
 - в мускул;
- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (петна с тъмен център, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*);
- Възпаление на кръвоносен съд (васкулит), което може да е причина за кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или образуване на синини;
- Кръвните изследвания може да показват:
 - повишение на гама-глутамилтрансферазата (ГГТ);
 - изследвания, показващи кръв в изпражненията или в урината.
- Кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност на бъбрека да функционира нормално (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eliquis

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eliquis

- Активното вещество е апиксабан. Всяка таблетка съдържа 5 mg апиксабан.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: **лактоза** (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат (E470b);
 - Филмово покритие: **лактоза монохидрат** (вижте точка 2 „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин, червен железен оксид (E172).

Как изглежда Eliquis и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са розови, овални (10 mm x 5 mm) и с надпис “894” от едната страна и “5” от другата страна.

- Таблетките са опаковани в блистери, в картонени кутии по 14, 20, 28, 56, 60, 168 и 200 филмирани таблетки.
- Има и еднодозови блистери в картонена кутия със 100 x 1 филмирана таблетка за доставка в болници.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Карта на пациента: информация за ползване на картата

В опаковката на Eliquis, заедно с листовката ще намерите Карта на пациента или Вашият лекар ще Ви предостави такава.

Тази Карта на пациента съдържа информация, която ще Ви бъде полезна и ще информира другите лекари, че приемате Eliquis. **Трябва винаги да носите тази карта със себе си.**

1. Вземете картата.
2. Отделете тази на съответния за Вас език (това става лесно чрез перфорираните краища).
3. Попълнете следните данни или се обърнете към Вашия лекар да направи това:
 - Име:
 - Дата на раждане:
 - Показание:
 - Доза: mg два пъти дневно
 - Име на лекаря:
 - Телефон на лекаря:
4. Сгънете картата и я носете винаги със себе си.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Италия

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell Newbridge
Co. Kildare
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf.: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com**România**

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Eliquis 0,15 mg гранули в капсули за отваряне апиксабан (apixaban)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация. Тази листовка е написана за пациентите („Вие“) и родителя или полагащото грижи лице, което ще дава това лекарство на детето.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Eliquis
3. Как да давате Eliquis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eliquis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва

Eliquis съдържа активното вещество апиксабан и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. Това лекарство помага за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци като блокира фактор Ха, който е важен компонент на съсирването на кръвта.

Eliquis се използва при деца на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години за лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното образуване на кръвни съсиреци във вените или кръвоносните съдове на белите дробове.

За подходящата препоръчителна доза според телесното тегло вижте точка 3.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Eliquis

Не давайте Eliquis, ако

- **Вашето дете е алергично** към апиксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- **детето има силно кървене;**
- детето има засегнат от **заболяване орган**, което увеличава риска от сериозно кървене (като **активна или скорошна язва** на стомаха или червата, **скорошно кървене в мозъка**);
- детето има **чернодробно заболяване**, което води до повишен риск от кървене (чернодробна коагулопатия);
- **детето приема лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци** (напр. варфарин, ривароксабан, дабигатран или хепарин), освен когато се променя противосъсирващото лечение, докато има венозен или артериален катетър и получава през него хепарин, за да не се запуши, или ако тръбичка е въведена в кръвоносен съд (катетърна аблация) за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (аритмия).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на детето, преди да дадете това лекарство, ако детето има някое от следните:

- **повишен риск от кървене**, като:
 - **нарушения на кръвосъсирването**, включващи състояния, водещи до намалена активност на тромбоцитите;
 - **много високо кръвно налягане**, неконтролирано с медикаментозно лечение;
- **тежко бъбречно заболяване или ако детето е на диализа;**
- **чернодробни проблеми или анамнеза за чернодробни проблеми;**
 - Това лекарство ще бъде използвано с повишено внимание при пациенти със симптоми на нарушена чернодробна функция.
- **има тръбичка (катетър) или е поставена инжекция в гръбначния стълб** (за анестезия или намаляване на болка), лекарят на детето ще Ви каже да дадете това лекарство 5 или повече часа след отстраняването на катетъра;
- ако детето има протеза на **сърдечна клапа**;
- ако лекарят на детето установи, че кръвното налягане на детето е нестабилно или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на кръвния съсирек от белите дробове на детето.

Обръщайте особено внимание с Eliquis

- ако знаете, че детето има заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на лекаря на детето, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Ако детето се нуждае от хирургична операция или процедура, която може да доведе до кървене, лекарят на детето може да Ви помоли временно да спрете да давате това лекарство за кратък период. Ако не сте сигурни дали процедурата може да причини кървене, попитайте лекаря на детето.

Деца и юноши

Eliquis гранули в капсула за отваряне трябва да се използват за деца с тегло от 4 kg до 5 kg за лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторно образуване на кръвни съсиреци във вените. Няма достатъчно информация за употребата му при деца и юноши при други показания.

Други лекарства и Eliquis

Трябва да кажете на лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, ако детето приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

Някои лекарства могат да засилят ефекта на Eliquis, а други могат да отслабят този ефект. Лекарят на детето ще реши дали детето трябва да бъде лекувано с Eliquis, докато приема тези лекарства и колко стриктно трябва да бъде следено неговото състояние.

Лекарствата по-долу могат да засилят ефекта на Eliquis и да увеличат възможността от появата на нежелано кървене:

- някои **лекарства за гъбични инфекции** (напр. кетоконазол и т.н.);
- някои **антивирусни лекарства за HIV/СПИН** (напр. ритонавир);
- **други лекарства, които се използват за намаляване на кръвосъсирването** (напр. еноксапарин и др.);
- **противовъзпалителни или болкоуспокояващи лекарства** (напр. ацетилсалицилова киселина или напроксен);
- **лекарства против високо кръвно налягане или при сърдечни проблеми** (напр. дилтиазем);

- **лекарства за лечение на депресия, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин.**

Лекарствата по-долу могат да намалят способността на Eliquis да предпазва от образуване на кръвни съсиреци:

- **лекарства за лечение на епилепсия или гърчове** (напр. фенитоин и т.н.);
- **жълт кантарион** (билкова добавка, използвана при депресия);
- **лекарства за лечение на туберкулоза или други инфекции** (напр. рифампицин).

Бременност и кърмене

Ако момиче в юношеска възраст е бременно или кърми, смятате, че може да е бременно или планира бременност, посъветвайте се с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на момичето преди употребата на това лекарство.

Не е известно какви могат да бъдат ефектите от приема на Eliquis върху бременността и плода. Това лекарство не трябва да се приема, ако момичето е бременно. **Незабавно се свържете с лекаря на момичето**, ако забременее, докато приема това лекарство.

Момичетата с менструация може да получат по-обилно менструално кървене, докато приемат Eliquis. Свържете се с лекаря на детето, ако имате някакви въпроси.

Не е известно дали Eliquis преминава в кърмата. Попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на момичето за съвет, преди да дадете това лекарство на момичето, ако кърми. Лекарят ще Ви даде съвет дали момичето трябва да спре да кърми, докато получава Eliquis, или да спре да приема лекарството.

Шофиране и работа с машини

Няма данни, че Eliquis може да повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Eliquis съдържа захароза

Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че детето има непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да дадете това лекарство.

3. Как да давате Eliquis

Винаги давайте на детето това лекарство точно както е казал лекарят на Вашето дете. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

Доза

Опитайте се да давате дозата по същото време всеки ден за постигане на най-добър лечебен ефект.

Ако детето се затруднява да преглъща, възможно е да може да дадете течна смес чрез гастронна или назогастрална сонда. Говорете с Вашия лекар за други начини за даване на Eliquis.

Тъй като дозата Eliquis се базира на телесното тегло, е важно да се правят планираните посещения при лекаря поради вероятността от необходимост от промяна на дозата с промяната на теглото. С това се гарантира, че детето получава правилната доза Eliquis. Лекарят може да коригира дозата на детето, когато е необходимо. По-долу е таблицата, която лекарят ще използва. Не коригирайте сами дозата.

Таблица 1: Препоръчителна доза Eliquis при деца

Телесно тегло (kg)	Дни 1 – 7		Ден 8 и след това	
	Схема на прилагане	Максимална дневна доза	Схема на прилагане	Максимална дневна доза
4 до < 5	0,6 mg два пъти дневно	1,2 mg	0,3 mg два пъти дневно	0,6 mg
5 до < 6	1 mg два пъти дневно	2 mg	0,5 mg два пъти дневно	1 mg
6 до < 9	2 mg два пъти дневно	4 mg	1 mg два пъти дневно	2 mg
9 до < 12	3 mg два пъти дневно	6 mg	1,5 mg два пъти дневно	3 mg
12 до < 18	4 mg два пъти дневно	8 mg	2 mg два пъти дневно	4 mg
18 до < 25	6 mg два пъти дневно	12 mg	3 mg два пъти дневно	6 mg
25 до < 35	8 mg два пъти дневно	16 mg	4 mg два пъти дневно	8 mg
≥ 35	10 mg два пъти дневно	20 mg	5 mg два пъти дневно	10 mg

Наблюдавайте детето, за да се гарантира приемането на пълната доза. Лекарят ще реши колко дълго трябва да продължи лечението.

Ако детето изплюе дозата или повърне:

- в рамките на 30 минути след приема на дозата, повторете приема.
- повече от 30 минути след приемане на дозата, не повтаряйте приема. Дайте следващата доза Eliquis в следващото планирано време. Свържете се с лекаря, ако детето многократно изплюва дозата или повръща след приемане на Eliquis.

Лекарят на детето може да промени противосъсирващото лечение, както следва:

- *Преминаване от противосъсирващи лекарства към Eliquis*

Спрете даването на противосъсирващите лекарства. Започнете лечението с Eliquis по времето, когато детето би трябвало да получи следващата доза от противосъсирващото лекарство, след което продължете както обикновено.

- *Преминаване от противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин) към Eliquis*

Спрете да давате лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Лекарят на детето трябва да направи кръвни изследвания и ще Ви даде указания кога да започнете да давате на детето Eliquis.

Ако дадете на детето повече Eliquis от необходимото

Незабавно кажете на лекаря на детето, ако сте дали на детето повече от предписаната доза от това лекарство. Вземете опаковката на лекарството дори ако няма останало лекарство.

Ако дадете на детето повече Eliquis от предписаното, детето може да има повишен риск от кървене. Ако възникне кървене, може да се наложи операция, кръвопреливане или друг вид лечение, което може да неутрализира анти-фактор Ха активността.

Ако забравите да дадете на детето Eliquis

- Ако детето пропусне сутрешната доза, дайте я веднага след като си спомните, а също така може да я приеме заедно с вечерната доза.
- Пропуснатата вечерна доза може да се даде само същата вечер. Не давайте две дози следващата сутрин, а вместо това продължете със схемата на прилагане два пъти дневно на следващия ден, както се препоръчва.

Ако детето е пропуснало повече от една доза Eliquis, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на детето какво да направите.

Ако детето спре да приема Eliquis:

Не спирайте да давате лекарството на детето, без да разговаряте първо с лекаря на детето, тъй като рискът от образуване на кръвни съсиреци може да е по-голям, ако детето спре лечението преждевременно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

- **Незабавно кажете на лекаря на детето**, ако забележите някои от тези симптоми;
- Алергични реакции (свръхчувствителност), които може да предизвикат подуване на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. Честотата на тези нежелани реакции е чести (може да засегнат до 1 на 10 души).

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Известните нежелани реакции при апиксабан за лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторно образуване на кръвни съсиреци във вените или в кръвта са изброени по-долу. Като цяло нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, лекувани с Eliquis, са подобни по вид на нежеланите реакции, наблюдавани при възрастни, и са главно леки до умерени по тежест. Нежеланите реакции, наблюдавани по-често при деца и юноши, са кървене от носа и необичайно обилно вагинално кървене.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - от влагалището;
 - от носа.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - от венците;
 - кръв в урината;
 - образуване на синини и подуване;
 - от червата или ректума;
 - ярка/червена кръв в изпражненията;
 - кървене след хирургична операция включва образуване на синини и подуване, изтичане на кръв или течност от оперативната рана/инцизията (секреция от раната) или мястото на инжекцията;
- Косопад;
- Анемия, която може да предизвика умора или бледност;
- Понижен брой на тромбоцитите в кръвта на детето (което може да окаже влияние върху съсирването);

- Гадене;
- Кожен обрив;
- Сърбеж;
- Ниско кръвно налягане, което може да доведе до това детето да чувства замаяност или да има учестен пулс;
- Кръвните изследвания може да показват:
 - променена чернодробна функция;
 - повишение на някои чернодробни ензими;
 - повишена аланин аминотрансфераза (АЛТ).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кървене:
 - в корема или в пространството извън коремната кухина;
 - в стомаха;
 - в очите;
 - в устата;
 - от хеморoid;
 - в устата или кръв в секрета при кашляне;
 - в мозъка или в гръбначния мозък;
 - в белите дробове;
 - в мускул;
- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (петна с тъмен център, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*);
- Възпаление на кръвоносен съд (васкулит), което може да е причина за кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или образуване на синини;
- Кръвните изследвания може да показват:
 - повишение на гама-глутамилтрансферазата (ГГТ);
 - изследвания, показващи кръв в изпражненията или в урината.
- Кървене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност на бъбрека да функционира нормално (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако детето получи някакви нежелани реакции, говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на детето. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eliquis

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и на бутилката след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eliquis

- Активно вещество: апиксабан. Всяка капсула за отваряне съдържа 0,15 mg апиксабан.
- Други съставки:
 - Гранули: хипромелоза (E464), захарни сфери (съставени от захарен сироп, царевично нишесте (E1450) и захароза). Вижте точка 2 „Eliquis съдържа захароза“.
 - Състав на капсулата: желатин (E441), титанов диоксид (E171), жълт титанов диоксид (E172)
 - Черно печатно мастило: шеллак (E904), пропилен гликол (E1520), черен железен оксид

Как изглежда Eliquis и какво съдържа опаковката

Гранулите са бели до почти бели и се доставят в капсули за отваряне (капсулата не трябва да се поглъща цяла).

Капсулата е с прозрачно тяло и жълто непрозрачно капаче.

Eliquis се предлага в бутилки, поставени в картонена опаковка. Всяка бутилка съдържа 28 капсули за отваряне.

Карта на пациента: информация за работа

В опаковката на Eliquis ще намерите листовка и Карта на пациента или лекарят на детето може да Ви предостави подобна карта.

Тази Карта на пациента включва информация, която ще е полезна за детето и ще предупреждава други лекари, че детето приема Eliquis. Тази карта винаги трябва да се носи от детето или **полагащото грижи** лице.

1. Вземете картата.
2. Отделете картата на езика, който Ви е необходим (това става лесно чрез перфорираните краища).
3. Попълнете следните данни или помолете лекаря да направи това:
 - Име:
 - Дата на раждане:
 - Показание:
 - Тегло:
 - Доза: mg два пъти дневно:
 - Име на лекаря:
 - Телефон на лекаря:
4. Сгънете картата и винаги я носете с детето.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf.: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/>

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА ELIQUIS 0,15 MG ГРАНУЛИ В КАПСУЛИ ЗА ОТВАРЯНЕ

Важна информация:

- За повече информация относно Eliquis, вижте листовката или говорете с Вашия лекар.
- При пациентите с ограничен прием на течности, обемът на адаптираното мляко или водата може да бъде намален до по-малко от 2,5 ml.






Приготвяне на дозата с използване на гранули в капсули за отваряне


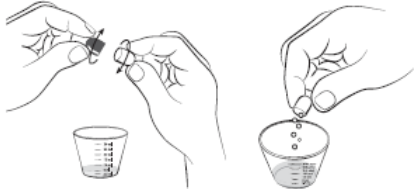







ПРОЧЕТЕТЕ СЛЕДНИТЕ УКАЗАНИЯ ПРЕДИ ПРИГОТВЯНЕ И ДАВАНЕ НА ДОЗАТА.

За прилагане на лекарството ще са Ви необходими чашка за лекарство, спринцовка за перорални форми и малка лъжичка (за смесване). Ако е необходимо, можете да се снабдите с тези консумативи от аптека.

Метод за смесване с ТЕЧНОСТ на гранулите в капсули за отваряне

<p><input type="checkbox"/> СТЪПКА 1: Пригответе консумативите</p> <ul style="list-style-type: none">• Измийте и подсушете ръцете си.• Почистете и пригответе равна работна повърхност.• Съберете консумативите:<ul style="list-style-type: none">○ Капсула за отваряне (проверете в рецептата броя на капсулите за отваряне, които ще използвате според предписаната доза).○ Спринцовка за перорални форми (за даване на лекарството на кърмаче)○ Чашка за лекарството (за смесване на лекарството)○ Малка лъжичка○ Течност за смесване (използвайте адаптирано мляко за бебета или вода).	<p>Капсули за отваряне</p>  <p>Чашка за лекарството</p>  <p>Течност за смесване: използвайте адаптирано мляко за бебета или вода</p> <p>Малка лъжичка</p>  <p>Спринцовка за перорални форми</p> 
<p><input type="checkbox"/> СТЪПКА 2: Налейте течност в чашката за лекарството</p> <ul style="list-style-type: none">• Налейте приблизително 5 ml (чаена лъжичка) течност в чашката за лекарството. <p><i>Предупреждение: за да се гарантира даване на цялата доза, НЕ наливайте лекарството в шише с биберон</i></p>	

<p>□ СТЬПКА 3: Почукайте върху капсулата за отваряне</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хванете капсулата за отваряне с цветния край нагоре. • Почукайте върху прозрачния край, за да се събере лекарството в прозрачния край. 		
<p>□ СТЬПКА 4: Отворете капсулата за отваряне – поръсете лекарството в чашката</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дръжте капсулата за отваряне над чашката за лекарството. • Завъртете двата края на капсулата за отваряне и бавно ги издърпайте. • Поръсете съдържанието на капсулата за отваряне в течността. • Проверете двете части на капсулата за отваряне, за да се уверите, че са празни. 		
<p>□ СТЬПКА 5: Смесване</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хванете с една ръка чашката за лекарството. • Разбъркайте лекарството в течността, като използвате малка лъжичка. • Продължете да бъркате до разтваряне на лекарството. Лекарството трябва да се разтвори бързо и ще бъде мътно. 		
<p>□ СТЬПКА 6: Даване на лекарството <i>Това е процес от 2 части с цел гарантиране на прилагането на ЦЯЛАТА доза.</i> <u>Изпълнете част 1 и част 2.</u></p> <p>Част 1: Изтеглете ЦЯЛАТА течна смес със спринцовката за перорални форми и дайте на детето цялото количество от лекарството в спринцовката.</p>		
<p>НАТИСНЕТЕ буталото</p>	<p>Изтеглете ЦЯЛАТА течна смес, така че да не остане лекарство в чашката за дозиране</p>	<p>Приложете БАВНО и дайте на детето цялото количество от лекарството в спринцовката</p>
		
<p>Част 2: Повторете, за да се гарантира, че е приложено цялото останало количество от лекарството, както следва:</p>		

<p>Налейте ОЩЕ приблизително 5 ml (чаена лъжичка) течност в чашката за лекарството</p> 	<p>ВНИМАТЕЛНО разбъркайте течността с малка лъжичка</p> 	<p>НАТИСНЕТЕ буталото</p> 	<p>Изтеглете ЦЯЛАТА течна смес, така че да не остане лекарство в чашката за дозиране</p> 	<p>Приложете БАВНО и дайте на детето цялото количество от лекарството в спринцовката</p> 
<p>□ СЪПКА 7: Измиване</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изхвърлете празната капсула за отваряне • Измийте с вода външната и вътрешната част на спринцовката. • Измийте чашката за лекарството и малката лъжичка. 				
<p>Уверете се, че сте дали лекарството незабавно или най-много в рамките на 2 часа след приготвянето.</p>				

Листовка: информация за потребителя

Eliquis 0,5 mg обвита гранула в саше
Eliquis 1,5 mg обвити гранули в саше
Eliquis 2 mg обвити гранули в саше

апиксабан (apixaban)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да давате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация. Тази листовка е написана за пациентите („Вие“) и родителя или полагащото грижи лице, което ще дава това лекарство на детето.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Eliquis
3. Как да давате Eliquis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eliquis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eliquis и за какво се използва

Eliquis съдържа активното вещество апиксабан и принадлежи към група лекарства, наречени антикоагуланти. Това лекарство помага за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци като блокира фактор Ха, който е важен компонент на съсирването на кръвта.

Eliquis се използва при деца на възраст от 28 дни до по-малко от 18 години за лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторното образуване на кръвни съсиреци във вените или кръвоносните съдове на белите дробове.

За подходящата препоръчителна доза според телесното тегло вижте точка 3.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Eliquis

Не давайте Eliquis, ако

- **Вашето дете е алергично** към апиксабан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- **детето има силно кървене;**
- детето има засегнат от **заболяване орган**, което да увеличи риска от сериозно кървене (като **като активна или скорошна язва** на стомаха или червата, **скорошно кървене в мозъка**);
- детето има **чернодробно заболяване**, което води до повишен риск от кървене (чернодробна коагулопатия);
- **детето приема лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци** (напр. варфарин, ривароксабан, дабигатран или хепарин), освен когато се променя

противосъсирващото лечение, докато има венозен или артериален катетър и получава през него хепарин, за да не се запуши, или ако тръбичка е въведена в кръвоносен съд (катетърна аблация) за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (аритмия).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на детето, преди да дадете това лекарство, ако детето има някое от следните:

- **повишен риск от кървене**, като:
 - **нарушения на кръвосъсирването**, включващи състояния, водещи до намалена активност на тромбоцитите;
 - **много високо кръвно налягане**, неконтролирано с медикаментозно лечение;
- **тежко бъбречно заболяване или ако детето е на диализа;**
- **чернодробни проблеми или анамнеза за чернодробни проблеми;**
 - Това лекарство ще бъде използвано с повишено внимание при пациенти със симптоми на нарушена чернодробна функция.
- **има тръбичка (катетър) или е поставена инжекция в гръбначния стълб** (за анестезия или намаляване на болка), лекарят на детето ще Ви каже да дадете това лекарство 5 или повече часа след отстраняването на катетъра;
- ако детето има протеза на **сърдечна клапа**;
- ако лекарят на детето установи, че кръвното налягане на детето е нестабилно или се планира друго лечение или хирургична процедура за отстраняване на кръвния съсирек от белите дробове на детето.

Обръщайте особено внимание с Eliquis

- ако знаете, че детето има заболяване, наречено антифосфолипиден синдром (нарушение на имунната система, което причинява повишен риск от образуване на кръвни съсиреци), кажете на лекаря на детето, който ще вземе решение за необходимостта от промяна на лечението.

Ако детето се нуждае от хирургична операция или процедура, която може да доведе до кървене, лекарят на детето може да Ви помоли временно да спрете да давате това лекарство за кратък период. Ако не сте сигурни дали процедурата може да причини кървене, попитайте лекаря на детето.

Деца и юноши

Eliquis обвити гранули в сашета трябва да се използват за деца с тегло от 5 kg до по-малко от 35 kg за лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторно образуване на кръвни съсиреци във вените. Няма достатъчно информация за употребата му при деца и юноши при други показания.

Други лекарства и Eliquis

Трябва да кажете на лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, ако детето приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

Някои лекарства могат да засилят ефекта на Eliquis, а други могат да отслабят този ефект. Лекарят на детето ще реши дали детето трябва да бъде лекувано с Eliquis, докато приема тези лекарства и колко стриктно трябва да бъде следено неговото състояние.

Лекарствата по-долу могат да засилят ефекта на Eliquis и да увеличат възможността от появата на нежелано кървене:

- някои **лекарства за гъбични инфекции** (напр. кетоконазол и т.н.);
- някои **антивирусни лекарства за HIV/СПИН** (напр. ритонавир);
- други **лекарства, които се използват за намаляване на кръвосъсирването** (напр. еноксапарин и др.);
- **противовъзпалителни или болкоуспокояващи лекарства** (напр. ацетилсалицилова киселина или напроксен);

- **лекарства против високо кръвно налягане или при сърдечни проблеми** (напр. дилтиазем);
- **лекарства за лечение на депресия**, наречени **селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина** или **селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин**.

Лекарствата по-долу могат да намалят способността на Eliquis да предпазва от образуване на кръвни съсиреци:

- **лекарства за лечение на епилепсия или гърчове** (напр. фенитоин и т.н.);
- **жълт кантарион** (билкова добавка, използвана при депресия);
- **лекарства за лечение на туберкулоза или други инфекции** (напр. рифампицин).

Бременност и кърмене

Ако момиче в юношеска възраст е бременно или кърми, смятате, че може да е бременно или планира бременност, посъветвайте се с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на момичето преди употребата на това лекарство.

Не е известно какви могат да бъдат ефектите от приема на Eliquis върху бременността и плода. Това лекарство не трябва да се приема, ако момичето е бременно. **Незабавно се свържете с лекаря на момичето**, ако забременее, докато приема това лекарство.

Момичетата с менструация може да получат по-обилно менструално кръвене, докато приемат Eliquis. Свържете се с лекаря на детето, ако имате някакви въпроси.

Не е известно дали Eliquis преминава в кърмата. Попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на момичето за съвет, преди да дадете това лекарство на момичето, ако кърми. Лекарят ще Ви даде съвет дали момичето трябва да спре да кърми, докато получава Eliquis, или да спре да приема лекарството.

Шофиране и работа с машини

Няма данни, че Eliquis може да повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий

Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че детето има непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да дадете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на обвита гранула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да давате Eliquis

Винаги давайте на детето това лекарство точно както е казал лекарят на Вашето дете. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

Доза

Опитайте се да давате дозата по същото време всеки ден за постигане на най-добър лечебен ефект.

Ако детето се затруднява да преглъща, възможно е да може да дадете течна смес чрез гастронна или назогастрална сонда. Говорете с Вашия лекар за други начини за даване на Eliquis.

Тъй като дозата Eliquis се базира на телесното тегло, е важно да се правят планираните посещения при лекаря поради вероятността от необходимост от промяна на дозата с промяната на теглото. С това се гарантира, че детето получава правилната доза Eliquis. Лекарят може да

коригира дозата на детето, когато е необходимо. По-долу е таблицата, която лекарят ще използва. Не коригирайте сами дозата.

Таблица 1: Препоръчителна доза Eliquis при деца

Телесно тегло (kg)	Дни 1 – 7		Ден 8 и след това	
	Схема на прилагане	Максимална дневна доза	Схема на прилагане	Максимална дневна доза
4 до < 5	0,6 mg два пъти дневно	1,2 mg	0,3 mg два пъти дневно	0,6 mg
5 до < 6	1 mg два пъти дневно	2 mg	0,5 mg два пъти дневно	1 mg
6 до < 9	2 mg два пъти дневно	4 mg	1 mg два пъти дневно	2 mg
9 до < 12	3 mg два пъти дневно	6 mg	1,5 mg два пъти дневно	3 mg
12 до < 18	4 mg два пъти дневно	8 mg	2 mg два пъти дневно	4 mg
18 до < 25	6 mg два пъти дневно	12 mg	3 mg два пъти дневно	6 mg
25 до < 35	8 mg два пъти дневно	16 mg	4 mg два пъти дневно	8 mg
≥ 35	10 mg два пъти дневно	20 mg	5 mg два пъти дневно	10 mg

Наблюдавайте детето, за да се гарантира приемането на пълната доза. Лекарят ще реши колко дълго трябва да продължи лечението.

Ако детето изплюе дозата или повърне:

- в рамките на 30 минути след приемане на дозата, повторете приема.
- повече от 30 минути след приемане на дозата, не повтаряйте приема.
Дайте следващата доза Eliquis в следващото планирано време. Свържете се с лекаря, ако детето многократно изплюва дозата или повръща след приемане на Eliquis.

Лекарят на детето може да промени противосъсирващото лечение, както следва:

- *Преминаване от противосъсирващи лекарства към Eliquis*

Спрете даването на противосъсирващите лекарства. Започнете лечението с Eliquis по времето, когато детето би трябвало да получи следващата доза от противосъсирващото лекарство, след което продължете както обикновено.

- *Преминаване от противосъсирващо лечение, съдържащо антагонист на витамин К (напр. варфарин) към Eliquis*

Спрете да давате лекарството, съдържащо антагонист на витамин К. Лекарят на детето трябва да направи кръвни изследвания и ще Ви даде указания кога да започнете да давате на детето Eliquis.

Ако дадете на детето повече Eliquis от необходимото

Незабавно кажете на лекаря на детето, ако сте дали на детето повече от предписаната доза от това лекарство. Вземете опаковката на лекарството дори ако няма останало лекарство.

Ако дадете на детето повече Eliquis от предписаното, детето може да има повишен риск от кървене. Ако възникне кървене, може да се наложи операция, кръвопреливане или друг вид лечение, което може да неутрализира анти-фактор Ха активността.

Ако забравите да дадете на детето Eliquis

- Ако детето пропусне сутрешната доза, дайте я веднага след като си спомните, а също така може да я приеме заедно с вечерната доза.
- Пропуснатата вечерна доза може да се даде само същата вечер. Не давайте две дози следващата сутрин, а вместо това продължете със схемата на прилагане два пъти дневно на следващия ден, както се препоръчва.

Ако детето е пропуснало повече от една доза Eliquis, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на детето какво да направите.

Ако детето спре да приема Eliquis

Не спирайте да давате лекарството на детето, без да разговаряте първо с лекаря на детето, тъй като рискът от образуване на кръвни съсиреци може да е по-голям, ако детето спре лечението преждевременно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

- **Незабавно кажете на лекаря на детето**, ако забележите някои от тези симптоми;
- Алергични реакции (свръхчувствителност), които може да предизвикат подуване на лицето, устните, устата, езика и/или гърлото и затруднено дишане. Честотата на тези нежелани реакции е чести (може да засегнат до 1 на 10 души).

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Известните нежелани реакции при апиксабан за лечение на кръвни съсиреци и за предотвратяване на повторно образуване на кръвни съсиреци във вените или в кръвта са изброени по-долу. Като цяло нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, лекувани с Eliquis, са подобни по вид на нежеланите реакции, наблюдавани при възрастни, и са главно леки до умерени по тежест. Нежеланите реакции, наблюдавани по-често при деца и юноши, са кървене от носа и необичайно обилно вагинално кървене.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - от влагалището;
 - от носа.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене, включително:
 - от венците;
 - кръв в урината;
 - образуване на синини и подуване;

- от червата или ректума;
- ярка/червена кръв в изпражненията;
- кръвене след хирургична операция включва образуване на синини и подуване, изтичане на кръв или течност от оперативната рана/инцизията (секреция от раната) или мястото на инжекцията;
- Косопад;
- Анемия, която може да предизвика умора или бледност;
- Понижен брой на тромбоцитите в кръвта на детето (което може да окаже влияние върху съсирването);
- Гадене;
- Кожен обрив;
- Сърбеж;
- Ниско кръвно налягане, което може да доведе до това детето да чувства замаяност или да има учестен пулс;
- Кръвните изследвания може да показват:
 - променена чернодробна функция;
 - повишение на някои чернодробни ензими;
 - повишена аланин аминотрансфераза (АЛТ).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кръвене:
 - в корема или в пространството зад стомашната кухина;
 - в стомаха;
 - в очите;
 - в устата;
 - от хеморoid;
 - в устата или кръв в секрета при кашляне;
 - в мозъка или в гръбначния мозък;
 - в белите дробове;
 - в мускул;
- Кожен обрив, при който може да се образуват мехури и който изглежда като малки мишени (петна с тъмен център, заобиколени от по-бледа област и тъмен кръг по ръба) (*еритема мултиформе*);
- Възпаление на кръвоносен съд (васкулит), което може да доведе до кожен обрив или надигнати, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата, или образуване на синини. Кръвните изследвания може да показват:
 - повишение на гама-глутамилтрансферазата (ГГТ);
 - изследвания, показващи кръв в изпражненията или в урината.
- Кръвене в бъбрека, понякога с наличие на кръв в урината, водещо до невъзможност на бъбрека да функционира нормално (нефропатия, свързана с антикоагуланти).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако детето получи някакви нежелани реакции, говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на детето. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eliquis

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и на сачето след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eliquis

- Активно вещество: апиксабан. Всяко саше съдържа 0,5 mg, 1,5 mg или 2 mg апиксабан.
- Други съставки:
 - Ядро на гранулата: **лактоза** (вижте точка 2, „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий (вижте точка 2, „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат (E470b);
 - Филмово покритие: лактоза монохидрат (вижте точка 2, „Eliquis съдържа лактоза (вид захар) и натрий“), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин, червен железен оксид (E172).

Как изглежда Eliquis и какво съдържа опаковката

0,5 mg розови, кръгли обвити гранули в сашета по 0,5 mg, 1,5 mg и 2 mg

- Саше от алуминиево фолио, съдържащо една 0,5 mg обвита гранула
- Саше от алуминиево фолио, съдържащо три 0,5 mg обвити гранули
- Саше от алуминиево фолио, съдържащо четири 0,5 mg обвити гранули

Всяка картонена опаковка съдържа 28 сашета.

Карта на пациента: информация за работа

В опаковката на Eliquis ще намерите листовка и Карта на пациента или лекарят на детето може да Ви предостави подобна карта.

Тази Карта на пациента включва информация, която ще е полезна за детето и ще предупреждава други лекари, че детето приема Eliquis. **Тази карта винаги трябва да се носи от детето или полагащото грижи лице.**

1. Вземете картата.
2. Отделете картата на езика, който Ви е необходим (това става лесно чрез перфорираните краища).
3. Попълнете следните данни или помолете лекаря на детето да направи това:
 - Име:
 - Дата на раждане:
 - Показание:
 - Тегло:
 - Доза: mg два пъти дневно
 - Име на лекаря:
 - Телефон на лекаря:
4. Сгънете картата и винаги я носете с детето.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111
Medical.information@pfizer.com

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com**România**

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/>

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА НА ELIQUIS ОБВИТИ ГРАНУЛИ В САШЕ

Важна информация:

- За повече информация относно Eliquis, вижте листовката или говорете с Вашия лекар.
- При пациентите с ограничен прием на течности, обемът на адаптираното мляко или водата може да бъде намален до по-малко от 2,5 ml

Приготвяне на дозата с използване на сашета



ПРОЧЕТЕТЕ СЛЕДНИТЕ УКАЗАНИЯ ПРЕДИ ПРИГОТВЯНЕ И ДАВАНЕ НА ДОЗАТА.

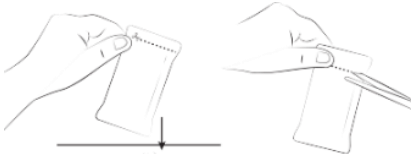
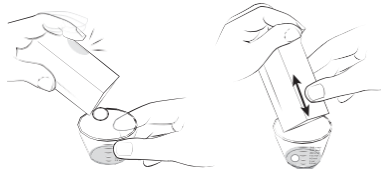




Начините за смесване и даване на това лекарство са 2:



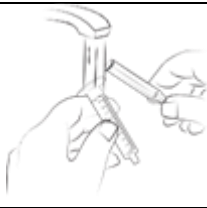
- метод за даване с **ТЕЧНОСТ**, като се използва спринцовка за перорални форми **или**
- метод за даване с **ХРАНА**, като се използва малка купичка и лъжичка.

За прилагане на това лекарство ще са Ви необходими чашка за лекарството и спринцовка за перорално дозиране (за смесване с ТЕЧНОСТ) **или** чашка и малка лъжичка (за смесване с ХРАНА). Ако е необходимо, можете да се снабдите с тези консумативи от аптека.

Метод за смесване с ТЕЧНОСТ на съдържимото на сашетата


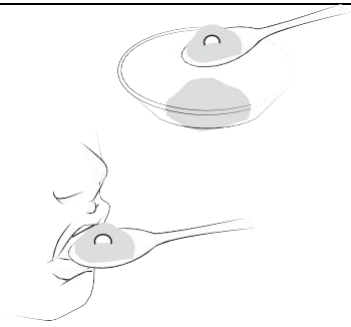

<p><input type="checkbox"/> СТЪПКА 1: Пригответе консумативите</p> <ul style="list-style-type: none">• Измийте и подсушете ръцете си.• Почистете и пригответе равна работна повърхност.• Съберете консумативите:<ul style="list-style-type: none">○ Сашета (проверете в рецептата броя на сашетата, които ще използвате, според предписаната доза).○ Спринцовка за перорални форми (за даване на лекарството)○ Чашка за лекарството (за смесване на лекарството)○ Малка лъжичка (за смесване на лекарството)○ Ножичка (за отваряне на сашето)○ Течност за смесване (използвайте адаптирано мляко за бебета, вода или ябълков сок).	<p>Саше</p> <p>Малка лъжичка</p> <p>Чашка за лекарството</p> <p>Спринцовка за перорални форми</p> <p>Ножичка</p>
<p><input type="checkbox"/> СТЪПКА 2: Налейте течност в чашката за лекарството</p> <ul style="list-style-type: none">• Налейте приблизително 10 ml (2 чаени лъжички) течност в чашката за лекарството. <p><i>Предупреждение: за да се гарантира даване на цялата доза, НЕ наливайте лекарството в шише с биберон</i></p>	

<p>❑ СТЪПКА 3: Почукайте и отворете сашето</p> <ul style="list-style-type: none"> • Почукайте сашето, за да се премести(ят) обвитата(ите) гранула(и) в долната му част. • Отрежете по пунктираната линия на сашето, за да го отворите. 		
<p>❑ СТЪПКА 4: Изпразнете сашето</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изсипете обвитата(ите) гранула(и) от сашето в чашката за лекарството. • Прокарайте пръста си по сашето, за да извадите всички обвити гранули. 		
<p>❑ СТЪПКА 5: Смесване</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хванете чашката за лекарството с една ръка и използвайте малка лъжичка за разбъркване и разтрошаване на лекарството. • Разбъркайте до <u>пълно</u> разтваряне. За това ще са необходими 5 – 7 минути. <p>Разтварянето е важно, за да се приложи точната доза.</p>	<p>5- 7 минути</p> 	
<p>❑ СТЪПКА 6: Даване на лекарството <i>Това е процес от 2 части с цел гарантиране на прилагането на ЦЯЛАТА доза.</i> <u>Изпълнете част 1 и част 2.</u></p> <p>Част 1: Изтеглете ЦЯЛАТА течна смес със спринцовката за пепорални форми и дайте цялото лекарство в спринцовката.</p>		
<p>НАТИСНЕТЕ буталото</p> 	<p>Изтеглете ЦЯЛАТА течна смес, така че да не остане лекарство в чашката за дозиране</p> 	<p>Приложете БАВНО и дайте на детето цялото количество от лекарството в спринцовката</p> 
<p>Част 2: Повторете за да се гарантира, че е приложено цялото останало количество от лекарството, както следва:</p>		

<p>Налейте ОЩЕ приблизително 5 ml (чаена лъжичка) течност в чашката за лекарството</p>	<p>ВНИМАТЕЛНО разбъркайте течността с малка лъжичка</p>	<p>НАТИСНЕТЕ буталото</p>	<p>Изтеглете ЦЯЛАТА течна смес, така че да не остане лекарство в чашката за дозиране</p>	<p>Приложете БАВНО и дайте на детето цялото количество от лекарството в спринцовката</p>
				
<p>□ СЪПКА 7: Измиване</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изхвърлете празното саше • Измийте с вода външната и вътрешната част на спринцовката. • Измийте чашката за лекарство и малката лъжичка. 				
<p>Уверете се, че сте дали лекарството незабавно или най-много в рамките на 2 часа след приготвянето.</p>				

Метод за смесване с ХРАНА на съдържимото на саше

<p>□ СЪПКА 1: Пригответе консумативите</p> <ul style="list-style-type: none"> • Измийте и подсушете ръцете си. • Почистете и пригответе равна работна повърхност. • Съберете консумативите: <ul style="list-style-type: none"> ○ Сашета (проверете в рецептата броя на сашетата, които ще използвате, според предписаната доза). ○ Малка купичка (за смесване на лекарството) ○ Малка лъжичка (за смесване на лекарството) ○ Ножичка (за отваряне на сашето) ○ Ябълково пюре 	 <p>Саше</p> <p>Малка лъжичка</p> <p>Ножичка</p> <p>Ябълково пюре</p> <p>Малка купичка</p>
<p>□ СЪПКА 2: Приготвяне за смесване</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сложете приблизително (15 ml) 1 супена лъжица храна в купичката. 	
<p>□ СЪПКА 3: Почукайте и отворете сашето</p> <ul style="list-style-type: none"> • Почукайте сашето, за да се преместят обвитите гранули в долната част на сашето. • Отрежете по пунктираната линия на сашето, за да го отворите. 	
<p>□ СЪПКА 4: Изпразнете сашето</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изсипете обвитата(ите) гранула(и) от сашето в купичката. • Прокарайте пръста си по сашето, за да извадите всички обвити гранули. 	

<p>□ СТЪПКА 5: Смесване</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хванете малката купичка с една ръка и използвайте малка лъжичка за разбъркване на обвитата(ите) гранула(и) в ябълковото пюре. <p>Не е необходимо обвитите гранули да се разтварят в храната.</p>	
<p>□ СТЪПКА 6: Даване на лекарството</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дайте на детето сместа на храната с лекарството с малка лъжичка. • Уверете се, че ЦЯЛОТО количество лекарство и храна са дадени и в купичката няма останало лекарство. 	
<p>□ СТЪПКА 7: Измиване</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изхвърлете празното саше. • Измийте чашката, малката купичка и малката лъжичка. 	
<p>Уверете се, че сте дали лекарството незабавно.</p>	