

Vodič za propisivača ELIQUIS (apiksaban)

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Eliquis u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod poveznicom Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- Detalji o populacijama bolesnika koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja
- Preporučene doze i smjernice za doziranje za različite indikacije
- Preporuke za prilagodbu doze u rizičnim populacijama, uključujući bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre
- Smjernice za prebacivanje na liječenje ili s liječenja lijekom Eliquis
- Smjernice u slučaju kirurških zahvata ili invazivnih postupaka te privremenog prekida liječenja
- Liječenje predoziranja i zbrinjavanje krvarenja
- Uporaba testova koagulacije i njihova interpretacija
- Informaciju o tome da svi bolesnici moraju dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i da ih se mora posavjetovati o:
 - Znakovima i simptomima krvarenja te kada moraju potražiti pomoć zdravstvenog radnika
 - Važnosti pridržavanja plana liječenja
 - Nužnosti da sa sobom uvijek nose Karticu s upozorenjima za bolesnika
 - Potrebi da obavijeste liječnika da uzimaju Eliquis ako se moraju podvrgnuti bilo kakvom kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku.

Svrha ovog edukacijskog materijala je smanjiti rizik od krvarenja povezan s uzimanjem lijeka ELIQUIS i pružiti zdravstvenim radnicima smjernice za upravljanje tim rizikom.

Sadržaj

| | |
|--|-----------|
| Kartica s upozorenjima za bolesnika | 5 |
| Terapijska indikacija u odraslih: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVAF) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA), dobi ≥ 75 godina, hipertenzije, šećerne bolesti, simptomatskog zatajivanja srca (NYHA kategorija ≥ II)..... | 6 |
| Preporuke za doziranje u odraslih osoba | 6 |
| Smanjenje doze u odraslih osoba | 6 |
| Propuštena doza u odraslih osoba | 7 |
| Odrasli bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije..... | 7 |
| Odrasli bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije..... | 8 |
| Odrasli bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji..... | 8 |
| Odrasli bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji | 8 |
| Terapijska indikacija u odraslih: Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija ponavljajućih DVT i PE u odraslih | 10 |
| Preporuke za doziranje u odraslih osoba | 10 |
| Propuštena doza u odraslih osoba | 11 |
| Odrasli bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije..... | 11 |
| Odrasli bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije..... | 12 |
| Hemodinamski nestabilni odrasli bolesnici s plućnom embolijom ili odrasli bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija..... | 12 |
| Odrasli bolesnici s aktivnim rakom..... | 12 |
| Terapijska indikacija u odraslih: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena | 13 |
| Preporuke za doziranje u odraslih osoba | 13 |
| Propuštena doza u odraslih osoba | 13 |
| Odrasli bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije..... | 13 |
| Odrasli bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije..... | 14 |
| Terapijska indikacija u pedijatrijskih bolesnika: Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina | 15 |
| Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika | 15 |

| | |
|---|-----------|
| Propuštena doza u pedijatrijskih bolesnika | 16 |
| Pedijatrijski bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije..... | 17 |
| Pedijatrijski bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije..... | 18 |
| Prelazak na liječenje ili s liječenja lijekom ELIQUIS | 18 |
| Populacije koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja | 19 |
| Kirurški zahvati i invazivni postupci | 23 |
| Privremeni prekid liječenja | 24 |
| Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija | 24 |
| Liječenje predoziranja i zbrinjavanje krvarenja | 26 |
| Uporaba koagulacijskih testova | 27 |
| Prijavljivanje nuspojava | 30 |

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Svaki bolesnik kojemu je propisan lijek ELIQUIS mora dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i moraju mu se objasniti važnost i posljedice uzimanja antikoagulacijske terapije. Kartica s upozorenjima za bolesnika uključena je unutar svakog pakiranja lijeka ELIQUIS (0,15 mg granule u kapsulama za otvaranje; 0,5 mg obložene granule pakirane u vrećice od 0,5 mg, 1,5 mg i 2 mg; 2,5 mg i 5 mg filmom obložene tablete) zajedno s uputom o lijeku.

Ova Kartica s upozorenjima za bolesnika pruža informaciju o antikoagulacijskoj terapiji zdravstvenim radnicima i sadrži važne kontakt podatke za hitne slučajeve.

Posebice, propisivač treba porazgovarati s bolesnicima ili njegovateljima o važnosti pridržavanja plana liječenja, znakovima ili simptomima krvarenja te kada potražiti pomoć zdravstvenog radnika.

Bolesnicima ili njegovateljima treba savjetovati da Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek nose sa sobom i pokažu je svakom zdravstvenom radniku koji sudjeluje u njihovoj skrbi. Također ih treba podsjetiti da obavijeste zdravstvene radnike koji sudjeluju u njihovoj skrbi da uzimaju lijek ELIQUIS ako se moraju podvrgnuti kirurškom zahvatu ili invazivnom postupku.

Terapijska indikacija u odraslih osoba: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya (NVAF) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA), dobi ≥ 75 godina, hipertenzije, šećerne bolesti, simptomatskog zatajivanja srca (NYHA kategorija \geq II).

Preporuke za doziranje u odraslih osoba

Preporučena doza lijeka ELIQUIS je 5 mg peroralno dvaput na dan s vodom, s hranom ili bez nje. Liječenje mora biti dugotrajno (Slika 1).

Slika 1



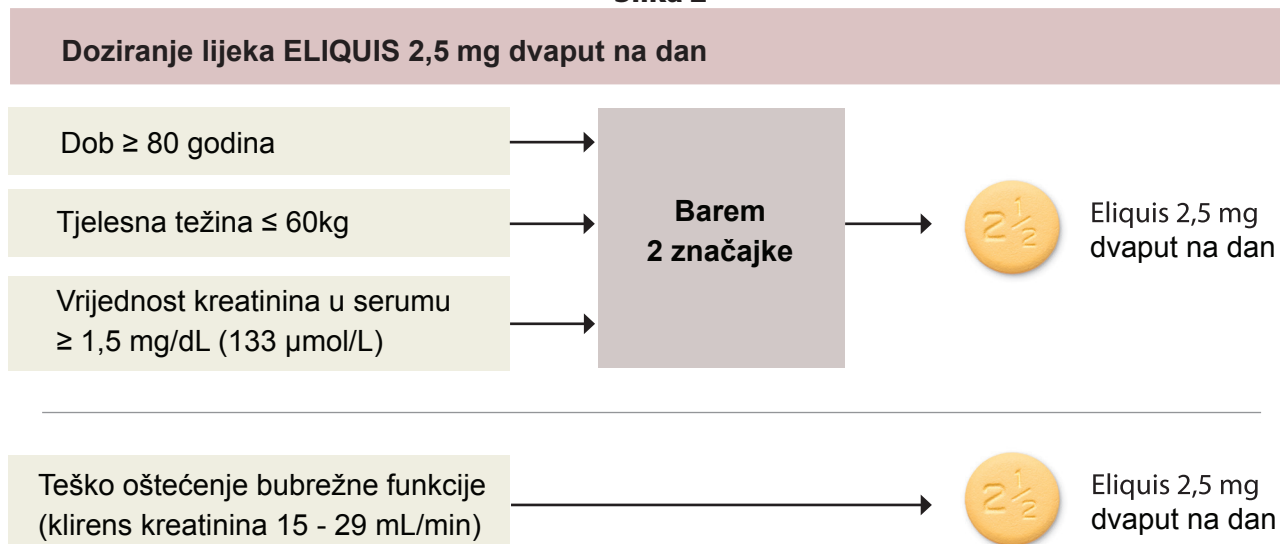
Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi, ili 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, ili u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno. Alternativno, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete ELIQUIS stabilne su u vodi, 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Smanjenje doze u odraslih osoba

Preporučena doza lijeka ELIQUIS je 2,5 mg peroralno dvaput na dan u bolesnika s NVAF-om koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob ≥ 80 godina, tjelesnu težinu ≤ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu ≥ 1.5 mg /dl (133 μ mol/l) (Slika 2).

Odrasli bolesnici s NVAf-om i teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije, trebaju primati manju dozu lijeka ELIQUIS od 2,5 mg dvaput na dan (Slika 2).

Slika 2



Propuštena doza u odraslih osoba

Potrebno je uzeti propuštenu jutarnju dozu odmah čim se primijeti da je propuštena ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri, bolesnik ne smije uzeti dvije doze sljedeće jutro. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti s unosom uobičajene doze dvaput na dan, kako je preporučeno.

Odrasli bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije

Dijaliza

Ne preporučuje se

Zatajenje bubrega
(klirens kreatinina < 15 ml/min)

Ne preporučuje se

Teško oštećenje bubrežne funkcije
(klirens kreatinina 15-29 ml/min)

Smanjenje doze na 2,5 mg dvaput na dan

Blago (klirens kreatinina 51-80 ml/min) ili
umjereno (klirens kreatinina 30-50 ml/min)
oštećenje bubrežne funkcije

5 mg dvaput na dan. Nije potrebno prilagođavati dozu osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze na 2,5 mg dvaput na dan ovisno o dobi, tjelesnoj težini i/ili vrijednosti kreatinina u serumu (pogledati odjeljak za doziranje u odraslih bolesnika)

Odrasli bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije

Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja

Kontraindiciran

Teško oštećenje jetre

Ne preporučuje se

Blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B)

Nije potrebno prilagođavati dozu

Prije početka liječenja lijekom ELIQUIS treba provesti testove jetrene funkcije. Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) > 2 x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin $\geq 1,5$ x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji ELIQUIS treba primjenjivati uz oprez.

Odrasli bolesnici koji će biti podvrgnuti kateterskoj ablaciji

Primjena lijeka ELIQUIS može se nastaviti u bolesnika dok su podvrgnuti kateterskoj ablaciji za fibrilaciju atriya.

Odrasli bolesnici koji će biti podvrgnuti kardioverziji

Primjena lijeka ELIQUIS može se započeti ili nastaviti u odraslih bolesnika s NVAF-om kojima bi mogla biti potrebna kardioverzija.

U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima potrebno je prije kardioverzije razmotriti primjenu pristupa vođenog slikom (npr. transezofagealna ehokardiografija ili slika kompjutorizirane tomografije) radi isključenja tromba u lijevom atriju, u skladu s važećim medicinskim smjernicama. U bolesnika s prethodno utvrđenim intrakardijalnim trombom, prije kardioverzije potrebno se pridržavati važećih medicinskih smjernica.

| Status bolesnika | Bolesnik ispunjava kriterije za smanjenje doze? | Režim doziranja |
|--|---|--|
| Započinjanje liječenja lijekom ELIQUIS | Ne | 5 mg lijeka ELIQUIS dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije postupka kardioverzije |
| | Da | 2,5 mg lijeka ELIQUIS dvaput na dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) prije postupka kardioverzije |
| Kardioverziju* je nužno provesti prije nego što je moguće dati 5 doza lijeka ELIQUIS dvaput dnevno kroz 2,5 dana | Ne | Udarna doza od 10 mg najmanje 2 sata prije kardioverzije, a nakon toga doza od 5 mg dvaput na dan |
| | Da | Udarna doza od 5 mg najmanje 2 sata prije kardioverzije, a nakon toga doza od 2,5 mg dvaput na dan |

* Liječnici bi trebali razmotriti provjeru prisutnosti ventrikularnog tromba prije kardioverzije.

U svih bolesnika koji će biti podvrgnuti kardioverziji, prije kardioverzije potrebno je zatražiti potvrdu da je bolesnik uzeo ELIQUIS kako je propisano. Pri donošenju odluka o početku i trajanju liječenja treba uzeti u obzir preporuke važećih smjernica za antikoagulacijsko liječenje bolesnika koji se podvrgavaju kardioverziji.

Terapijska indikacija u odraslih: Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija ponavljajućih DVT i PE u odraslih

Preporuke za doziranje u odraslih osoba

Preporučena doza lijeka ELIQUIS u liječenju akutne DVT i u liječenju PE je 10 mg peroralno dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg peroralno dvaput na dan s vodom, s hranom ili bez nje.

U skladu s dostupnim medicinskim smjernicama, kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (primjerice, nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija).

Preporučena doza lijeka ELIQUIS u prevenciji ponavljajućih DVT i PE je 2,5 mg peroralno dvaput na dan, s vodom, s hranom ili bez nje.

Kada je indicirana prevencija ponavljajućih DVT i PE, treba započeti s dozom od 2,5 mg peroralno dvaput na dan, nakon završetka 6-mjesečnog liječenja lijekom ELIQUIS u dozi od 5 mg dvaput na dan ili s drugim antikoagulansom, kao što je navedeno na Slici 3.

Slika 3

| Režim doziranja | Jutro  | Večer  | Dnevna doza |
|---|---|--|-------------|
| Liječenje akutne DVT ili PE (najmanje 3 mjeseca): | | | |
| Dan 1-7: 10 mg dvaput na dan | →   Eliquis 5 mg Eliquis 5 mg |   Eliquis 5 mg Eliquis 5 mg | 20 mg |
| Dan 8 nadalje: 5 mg dvaput na dan | →  Eliquis 5 mg |  Eliquis 5 mg | 10 mg |
| Prevencija ponavljajućih DVT i/ili PE nakon završetka 6-mjesečnog liječenja antikoagulansom: | | | |
| 2,5 mg dvaput na dan | →  Eliquis 2,5 mg |  Eliquis 2,5 mg | 5 mg |

Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije stvarnim potrebama individualnog bolesnika nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi ili 5%-tnoj otopini glukoze u vodi ili u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno. Alternativno, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete ELIQUIS stabilne su u vodi, 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza u odraslih osoba

Potrebno je uzeti propuštenu jutarnju dozu odmah čim se primijeti da je propuštena ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri, bolesnik ne smije uzeti dvije doze sljedeće jutro. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti s unosom uobičajene doze dvaput na dan, kako je preporučeno.

Odrasli bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

| Oštećenje bubrežne funkcije | |
|--|----------------------------------|
| Dijaliza | Ne preporučuje se |
| Zatajenje bubrega (klirens kreatinina < 15 ml/min) | Ne preporučuje se |
| Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) | Primjenjivati uz oprez |
| Blago (klirens kreatinina 51-80 ml/min) ili umjereno (klirens kreatinina 30-50 ml/min) oštećenje bubrežne funkcije | Nije potrebno prilagođavati dozu |

Odrasli bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije

Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja

Kontraindiciran

Teško oštećenje jetrene funkcije

Ne preporučuje se

Blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B)

Primjenjivati uz oprez

Nije potrebno prilagođavati dozu

Prije početka liječenja lijekom ELIQUIS treba provesti testove jetrene funkcije. Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) > 2 x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin \geq 1,5 x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji ELIQUIS treba primjenjivati uz oprez.

Hemodinamski nestabilni odrasli bolesnici s plućnom embolijom ili odrasli bolesnici kojima je potrebna tromboliza ili plućna embolektomija

ELIQUIS se ne preporučuje kao zamjena za nefrakcionirani heparin u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija, jer sigurnost i djelotvornost lijeka ELIQUIS nisu ustanovljene u tim kliničkim situacijama.

Odrasli bolesnici s aktivnim rakom

Bolesnici s aktivnim rakom mogu biti izloženi velikom riziku od venske tromboembolije i slučajeva krvarenja. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena lijeka ELIQUIS za liječenje DVT ili PE u bolesnika koji boluju od raka.

Terapijska indikacija u odraslih: Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena

Preporuke za doziranje u odraslih osoba

Preporučena doza lijeka ELIQUIS je 2,5 mg peroralno dvaput na dan s vodom, s hranom ili bez nje. Početnu dozu treba uzeti 12 do 24 sata nakon kirurškog zahvata.

Kod donošenja odluke o vremenu primjene lijeka, unutar zadanog vremenskog raspona, liječnici mogu uzeti u obzir potencijalne koristi ranije antikoagulantne terapije za profilaksu venskih tromboembolijskih događaja, kao i rizike od krvarenja nakon kirurškog zahvata.

U bolesnika podvrgnutih **kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka** preporučeno trajanje liječenja je **32 do 38 dana**.

U bolesnika podvrgnutih **kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze koljena** preporučeno trajanje liječenja je **10 do 14 dana**.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i suspendirati u vodi ili 5%-tnoj otopini glukoze u vodi ili u soku od jabuke ili pomiješati s pireom od jabuke te odmah primijeniti peroralno. Alternativno, tablete ELIQUIS mogu se zdrobiti i otopiti u 60 ml vode ili 5%-tne glukoze u vodi i odmah primijeniti putem nazogastrične sonde. Zdrobljene tablete ELIQUIS stabilne su u vodi, 5%-tnoj otopini glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Propuštena doza u odraslih osoba

Potrebno je uzeti propuštenu jutarnju dozu odmah čim se primijeti da je propuštena ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri, bolesnik ne smije uzeti dvije doze sljedeće jutro. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti s unosom uobičajene doze dvaput na dan, kako je preporučeno.

Odrasli bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

| Oštećenje bubrežne funkcije | |
|--|----------------------------------|
| Dijaliza | Ne preporučuje se |
| Zatajenje bubrega (klirens kreatinina < 15 ml/min) | Ne preporučuje se |
| Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) | Primjenjivati uz oprez |
| Blago (klirens kreatinina 51-80 ml/min) ili umjereno (klirens kreatinina 30-50 ml/min) oštećenje bubrežne funkcije | Nije potrebno prilagođavati dozu |

Odrasli bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Oštećenje jetrene funkcije

| | |
|--|--|
| Bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja | Kontraindiciran |
| Teško oštećenje jetrene funkcije | Ne preporučuje se |
| Blago ili umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child Pugh stadij A ili B) | Primjenjivati uz oprez Nije potrebno prilagođavati dozu |

Prije početka liječenja lijekom ELIQUIS treba provesti testove jetrene funkcije. Bolesnici u kojih je povišena razina jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT)/aspartat aminotransferaze (AST) > 2 x gornje granice normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin \geq 1,5 x GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji ELIQUIS treba primjenjivati uz oprez.

Terapijska indikacija u pedijatrijskih bolesnika: Liječenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do < 18 godina

Ne preporučuje se primjena lijeka ELIQUIS u novorođenčadi, a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina ne preporučuje se za druge indikacije već samo za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 28 dana do manje od 18 godina potrebno je uvesti liječenje lijekom ELIQUIS nakon najmanje 5 dana početne parenteralne antikoagulacijske terapije.

Preporučena doza lijeka ELIQUIS temelji se na tjelesnoj težini bolesnika, kako je prikazano u Tablici 1. Kako liječenje napreduje dozu treba prilagođavati prema razini tjelesne težine.

Za tjelesnu težinu koja nije navedena u tablici doziranja ne može se dati preporuka o doziranju.

Na temelju smjernica za liječenje VTE-a u pedijatrijskoj populaciji, potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije za svakog bolesnika pojedinačno nakon pažljive procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja.

Tablica 1

| Preporuke o doziranju lijeka ELIQUIS za liječenje VTE-a i prevenciju rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika, prema tjelesnoj težini u kg | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| Farmaceutski oblici | Tjelesna težina (kg) | Od 1. do 7. dana | | Od 8. dana nadalje | |
| | | Raspored doziranja | Maksimalna dnevna doza | Raspored doziranja | Maksimalna dnevna doza |
| Granule u kapsulama za otvaranje 0,15 mg | 4 do < 5 | 0,6 mg dvaput na dan | 1,2 mg | 0,3 mg dvaput na dan | 0,6 mg |
| | 5 do < 6 | 1 mg dvaput na dan | 2 mg | 0,5 mg dvaput na dan | 1 mg |
| | 6 do < 9 | 2 mg dvaput na dan | 4 mg | 1 mg dvaput na dan | 2 mg |
| | 9 do < 12 | 3 mg dvaput na dan | 6 mg | 1,5 mg dvaput na dan | 3 mg |
| Obložene granule u vrećici 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg | 12 do < 18 | 4 mg dvaput na dan | 8 mg | 2 mg dvaput na dan | 4 mg |
| | 18 do < 25 | 6 mg dvaput na dan | 12 mg | 3 mg dvaput na dan | 6 mg |
| | 25 do < 35 | 8 mg dvaput na dan | 16 mg | 4 mg dvaput na dan | 8 mg |
| Filmom obložene tablete 2,5 mg i 5,0 mg | ≥ 35 | 10 mg dvaput na dan | 20 mg | 5 mg dvaput na dan | 10 mg |

Propuštena doza u pedijatrijskih bolesnika

Potrebno je uzeti propuštenu jutarnju dozu odmah čim se primijeti da je propuštena ili zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza može se uzeti samo tijekom iste večeri, bolesnik ne smije uzeti dvije doze sljedeće jutro. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti s unosom uobičajene doze dvaput na dan, kako je preporučeno.

Pedijatrijski bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Na temelju podataka prikupljenih u odraslih bolesnika i ograničenih podataka u pedijatrijskih bolesnika, nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se primjena lijeka ELIQUIS u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Nije provedeno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega te stoga ne smiju primiti ELIQUIS. U pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 2 godine teško oštećenje funkcije bubrega definira se kao procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 30 ml/min/1,73 m² tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA). U Tablici 2 u nastavku sažeto su navedene granične vrijednosti koje definiraju teško oštećenje funkcije bubrega prema spolu i postnatalnoj dobi u bolesnika mlađih od 2 godine u ispitivanju CV185325; svaka od njih odgovara vrijednosti eGFR < 30 ml/min/1,73 m² BSA-e za bolesnike u dobi ≥ 2 godine.

Tablica 2

Granične vrijednosti eGFR-a za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325

| Postnatalna dob (spol) | Referentni raspon GFR-a (ml/min/1,73 m ²) | Granična vrijednost eGFR-a za ispunjenje uvjeta* |
|--|---|--|
| 1 tjedan (muška i ženska djeca) | 41 ± 15 | ≥ 8 |
| 2 – 8 tjedana (muška i ženska djeca) | 66 ± 25 | ≥ 12 |
| > 8 tjedana do < 2 godine (muška i ženska djeca) | 96 ± 22 | ≥ 22 |
| 2 – 12 godina (muška i ženska djeca) | 133 ± 27 | ≥ 30 |
| 13 – 17 godina (muška djeca) | 140 ± 30 | ≥ 30 |
| 13 – 17 godina (ženska djeca) | 126 ± 22 | ≥ 30 |

*Granična vrijednost za ispunjenje uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju CV185325, kod koje se procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) izračunavala prema ažuriranoj pojednostavljenoj (engl. *bedside*) Schwartzovoj formuli (Schwartz, GJ i sur., CJASN 2009.). Navedena granična vrijednost predviđena protokolom odgovarala je vrijednosti eGFR-a ispod koje se smatralo da budući bolesnik ima „nedostatnu funkciju bubrega“ koja isključuje njegovo sudjelovanje u ispitivanju CV185325. Svaka granična vrijednost je definirana kao vrijednost eGFR-a < 30 % od 1 standardne devijacije (SD) ispod referentnog raspona GFR-a za dob i spol. Granične vrijednosti za bolesnike u dobi < 2 godine odgovaraju vrijednosti eGFR-a < 30 ml/min/1,73 m², konvencionalnoj definiciji teškog oštećenja funkcije bubrega u bolesnika u dobi > 2 godine.

Pedijatrijski bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

ELIQUIS nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Prije početka liječenja lijekom ELIQUIS treba provesti testove jetrene funkcije.

Prelazak na liječenje ili s liječenja lijekom ELIQUIS

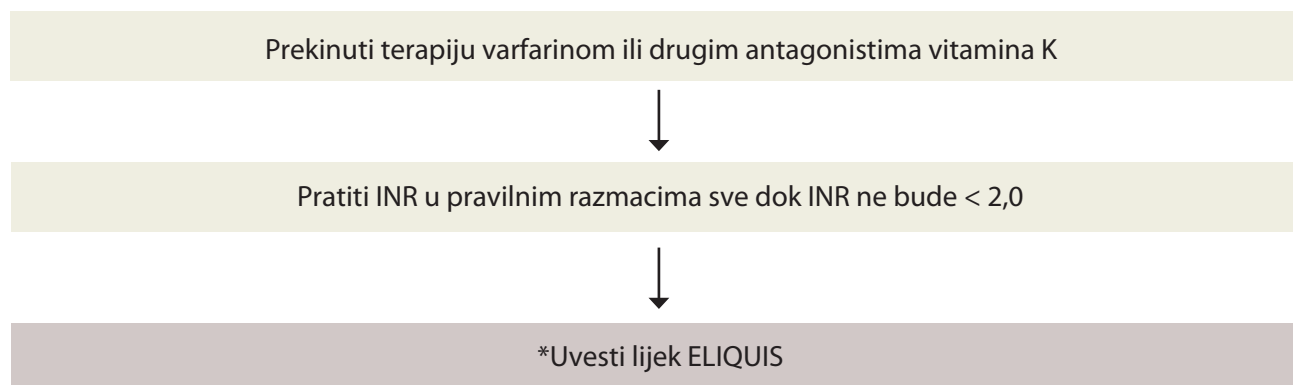
Prelazak s liječenja parenteralnim antikoagulansima na ELIQUIS (i obrnuto) može se izvršiti kod primjene sljedeće doze po rasporedu.

Ti se lijekovi ne smiju primijeniti istodobno.

Prelazak s terapije antagonistom vitamina K na ELIQUIS

Kad bolesnik (odrasli i pedijatrijski) prelazi s terapije antagonistom vitamina K na ELIQUIS, liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K treba prekinuti te započeti primjenu lijeka ELIQUIS kad međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalised ratio*, INR) bude $< 2,0$ (Slika 4).

Slika 4



*Pogledajte preporuke za doziranje prema indikaciji

Prelazak s lijeka ELIQUIS na terapiju antagonistom vitamina K

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske bolesnike.

Tijekom prelaska odraslih bolesnika s lijeka ELIQUIS na antagonist vitamina K, treba nastaviti primjenjivati ELIQUIS još barem 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene lijeka ELIQUIS i antagonista vitamina K treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka ELIQUIS. Istodobnu primjenu lijeka ELIQUIS i antagonista vitamina K treba nastaviti dok INR ne bude $\geq 2,0$.

Populacije koje mogu biti izložene povećanom riziku od krvarenja

Nekoliko je podskupina bolesnika izloženo povećanom riziku od krvarenja te ih je potrebno **pomno motriti** kako bi se uočili znakovi i simptomi komplikacija krvarenja. ELIQUIS se preporučuje primjenjivati **uz oprez** kod bolesti kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja. Primjena lijeka ELIQUIS mora se **prekinuti** ako nastupi ozbiljno krvarenje.

Lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje

Ovo uključuje:

- aktivno, klinički značajno krvarenje
- bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja
- sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju
- prisutnost malignih novotvorina kod kojih postoji veliki rizik od krvarenja
- nedavne ozljede mozga ili kralježnice
- nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima
- nedavno intrakranijalno krvarenje
- utvrđene ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih žila

Primjena lijeka ELIQUIS je **kontraindicirana**

Interakcije s drugim lijekovima koji utječu na hemostazu

Antikoagulansi

- nefrakcionirani heparin (UFH), heparini niske molekulske težine (npr. enoksaparin, dalteparin), derivati heparina (npr. fondaparinuks)
- oralni antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, dabigatran)

Zbog povećanog rizika od krvarenja istodobno liječenje lijekom ELIQUIS i bilo kojim drugim antikoagulansom je **kontraindicirano**, osim u posebnom slučaju promjene antikoagulantne terapije, kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama nužnima za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera otvorenim ili kada se nefrakcionirani heparin daje tijekom kateterske ablacije za fibrilaciju atrijske.

Inhibitori agregacije trombocita

Istodobna primjena lijeka ELIQUIS s antitrombocitnim lijekovima povećava rizik od krvarenja. Potreban je oprez kod istodobne primjene lijeka Eliquis sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI)/inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), acetilsalicilatnom kiselinom (ASK) i/ili inhibitorima receptora P2Y12 (npr. klopidoogrel). Iskustvo istodobne primjene s drugim inhibitorima agregacije trombocita (poput antagonista GPIIb/IIIa receptora, dipiridamola, dekstrana ili sulfpirazona) ili tromboliticima je ograničeno. Budući da ti lijekovi povećavaju rizik od krvarenja ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova s lijekom Eliquis.

Čimbenici koji mogu povećati izloženost lijeku / povećati razine lijeka u plazmi

Vidjeti dijelove o bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije pod preporukama za doziranje za svaku indikaciju posebno.

- Ne preporučuje se primjena u bolesnika čiji je klirens kreatinina <15 ml/min niti u bolesnika na dijalizi.
- Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Bolesnici s NVAF

- Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15-29 ml/min) trebaju primiti manju dozu lijeka ELIQUIS od 2,5 mg dvaput na dan.
- Bolesnici koji imaju vrijednost kreatinina u serumu ≥ 1.5 mg/dl (133 μ mol/l), dob ≥ 80 godina ili tjelesnu težinu ≤ 60 kg trebaju primiti manju dozu lijeka ELIQUIS od 2,5 mg dvaput na dan.

- Nije potrebna prilagodba doze.
-

Starije osobe

Bolesnici s NVAF

- Nije potrebno prilagođavati dozu osim u kombinaciji s ostalim čimbenicima.
- Nije potrebno prilagođavati dozu.

Niska tjelesna težina ≤ 60 kg u odraslih

Bolesnici s NVAF

- Nije potrebno prilagođavati dozu osim u kombinaciji s ostalim čimbenicima.
- ELIQUIS se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno primaju sistemsku terapiju azolnim antimikoticima (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, vorikonazolom i posakonazolom) i inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonaviro).

Istodobna primjena sa snažnim inhibitorima i CYP3A4 i P-gp-a

- Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka ELIQUIS kad se primjenjuje istodobno s amiodaronom, klaritromicinom, diltiazomom, flukonazolom, naproksenom, kinidinom i verapamilom.

Istodobna primjena s manje snažnim inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a

Čimbenici koji mogu smanjiti izloženost lijeku / sniziti razine lijeka u plazmi

Istodobna primjena sa snažnim induktorima i CYP3A4 i P-gp-a

- Istodobna primjena lijeka ELIQUIS sa snažnim induktorima i CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili gospinom travom) može smanjiti izlaganje lijeku ELIQUIS za ~ 50% i treba se primjenjivati uz oprez.

Liječenje DVT-a i PE-a

- Lijek ELIQUIS se ne preporučuje.

Kirurški zahvati i invazivni postupci

ELIQUIS treba prestati primjenjivati prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka (osim kardioverzije ili kateterske ablacije) kod kojih postoji rizik od krvarenja (*vidjeti tablicu dolje*).

Ako se kirurški zahvat ili invazivni postupak ne mogu odgoditi, treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza, uzevši u obzir povećan rizik od krvarenja. Potrebno je procijeniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost interventnog zahvata.

U slučaju da je bolesniku koji se liječi lijekom ELIQUIS potreban elektivan kirurški zahvat, poput operacije ili invazivnog postupka povezanog s povećanim rizikom od krvarenja, primjenu lijeka ELIQUIS treba prekinuti dovoljno rano prije postupka kako bi se smanjio rizik od krvarenja povezanog s antikoagulansima. Poluvijek lijeka ELIQUIS iznosi približno 12 sati. S obzirom na to da je ELIQUIS reverzibilan inhibitor faktora Xa, njegovo bi antikoagulacijsko djelovanje trebalo prestati unutar 24-48 sati nakon posljednje primijenjene doze.

Prekid primjene lijeka ELIQUIS prije elektivnog kirurškog zahvata/invazivnog postupka

Malen rizik od krvarenja (uključuje intervencije kod kojih će krvarenje, ako nastupi, biti minimalno, neće biti na kritičnom mjestu i/ili će se moći lako kontrolirati)

Barem **24 sata** prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnog postupka.

Umjeren ili visok rizik od krvarenja

(uključuje intervencije kod kojih se ne može isključiti vjerojatnost klinički značajnog krvarenja ili kod kojih je rizik od krvarenja neprihvatljiv)

Barem **48 sati** prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnog postupka.

Privremeni prekid liječenja

Prekid liječenja antikoagulansima, uključujući ELIQUIS, zbog aktivnog krvarenja, elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka u bolesnika povećava rizik od tromboze. Treba izbjegavati propuštanje doze, a ako se iz bilo kojeg razloga antikoagulacijska terapija lijekom ELIQUIS mora privremeno prekinuti, liječenje treba ponovno uvesti što je prije moguće, pod uvjetom da klinička situacija to dopušta i da je uspostavljena adekvatna hemostaza.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

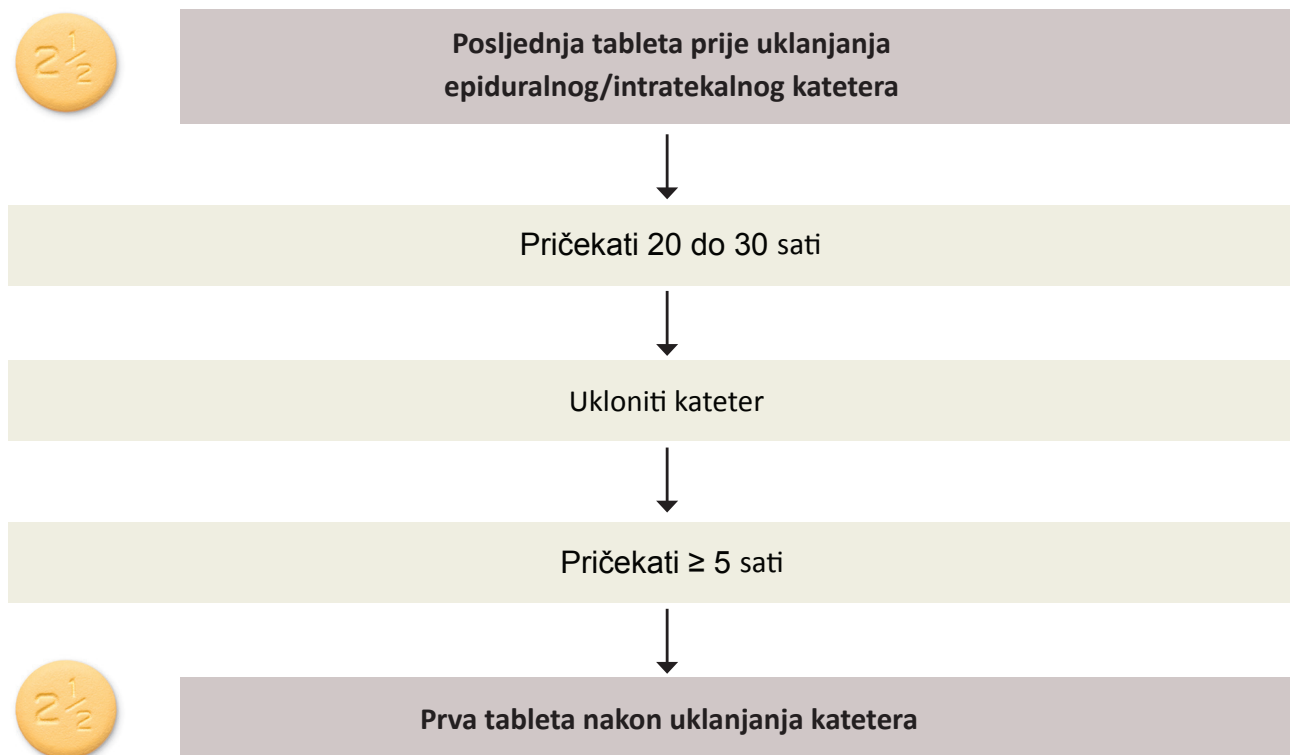
Kad se u bolesnika liječenih antitrombocitima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija primjenjuje neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili izvodi spinalna/epiduralna punkcija, postoji rizik od nastajanja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može prouzročiti dugotrajnu ili trajnu paralizu. Nakon operacije, trajni epiduralni ili intratekalni kateteri moraju se ukloniti barem 5 sati prije primjene prve doze lijeka ELIQUIS.

Vodič za primjenu lijeka ELIQUIS kod bolesnika s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima

Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka ELIQUIS u kombinaciji s trajnim intratekalnim ili epiduralnim kateterima. Ako za time postoji potreba, a na temelju općih farmakokinetičkih svojstava lijeka ELIQUIS, između posljednje doze lijeka ELIQUIS i uklanjanja katetera treba proći 20-30 sati (tj. 2 poluvijeka) i prije uklanjanja katetera treba preskočiti barem jednu dozu. Sljedeća doza lijeka ELIQUIS smije se dati najranije 5 sati nakon uklanjanja katetera. Kao i kod svih novih antikoagulansa, iskustvo s neuroaksijalnom blokadom je ograničeno i stoga je potreban izniman oprez kod primjene lijeka ELIQUIS uz neuroaksijalnu blokadu (Slika 5).

Bolesnike treba često kontrolirati zbog moguće pojave znakova neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mjehura). Ako se primijeti neurološko oštećenje, potrebne su hitna dijagnostička obrada i liječenje.

Slika 5



Nema dostupnih podataka o vremenu kada se pedijatrijskim bolesnicima smije postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji lijekom ELIQUIS. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu lijeka ELIQUIS i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

Liječenje predoziranja i zbrinjavanje krvarenja

Predoziiranje lijekom ELIQUIS može povećati rizik od krvarenja. U slučaju hemoragijskih komplikacija, mora se prekinuti liječenje i istražiti uzrok krvarenja. Treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije, npr. kirurške hemostaze ili transfuzije smrznute svježe plazme ili primjene lijeka za reverziju učinka inhibitora faktora Xa.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima lijek ELIQUIS, primijenjen peroralno zdravim odraslim ispitanicima u dozama do 50 mg na dan tijekom 3 do 7 dana (25 mg dvaput na dan tijekom 7 dana ili 50 mg jedanput na dan tijekom 3 dana) nije izazvao klinički značajne nuspojave.

U zdravih odraslih ispitanika primjena aktivnog ugljena 2 sata i 6 sati nakon uzimanja doze lijeka ELIQUIS od 20 mg smanjila je prosječnu površinu ispod krivulje (AUC) apiksabana za 50%, odnosno 27% i nije utjecala na C_{max} . Prosječni poluvijek lijeka ELIQUIS smanjio se s 13,4 sati kad je lijek primijenjen samostalno na 5,3 sati kod primjene aktivnog ugljena 2 sata nakon lijeka ELIQUIS, odnosno na 4,9 sati kod primjene aktivnog ugljena 6 sati nakon lijeka ELIQUIS. Stoga, primjena aktivnog ugljena može biti korisna u liječenju predoziranja lijekom ELIQUIS ili kod nehotičnog uzimanja lijeka.

Lijek za reverziju učinka inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) dostupan je za odrasle osobe za situacije kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog krvarenja koje je nekontrolirano ili može ugroziti život. Potrebno je razmotriti i primjenu koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC-ova) ili rekombinantnog faktora VIIa. Poništenje farmakodinamičkog učinka lijeka ELIQUIS, kako je dokazano promjenama u testu stvaranja trombina, bilo je vidljivo na kraju infuzije i doseglo je početne vrijednosti u roku od 4 sata nakon početka 30-minutne infuzije 4-faktorskog PCC-a u zdravih ispitanika. Međutim, nema kliničkog iskustva s primjenom 4-faktorskih PCC proizvoda za zaustavljanje krvarenja u osoba koje su primile ELIQUIS. Trenutno nema iskustva s primjenom rekombinantnog faktora VIIa u bolesnika koji primaju ELIQUIS. Može se razmotriti višekratno doziranje i titiranje doze rekombinantnog faktora VIIa ovisno o poboljšanju krvarenja.

Primjena posebnog lijeka za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak lijeka ELIQUIS nije ustanovljena u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za andeksanet alfa). Može se razmotriti transfuzija svježe zamrznute plazme, primjena koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) ili rekombinantnog faktora VIIa.

Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju većih krvarenja potrebno je razmotriti konzultaciju sa stručnjakom za koagulaciju.

Hemodijaliza je smanjila AUC apiksabana za 14% u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kod peroralne primjene jednokratne doze od 5 mg apiksabana. Stoga nije vjerojatno da će hemodijaliza biti učinkovita u slučaju predoziranja lijekom ELIQUIS.

Uporaba koagulacijskih testova

Iako kod liječenja lijekom ELIQUIS nije nužno rutinsko praćenje izloženosti, kalibrirani kvantitativni test anti-faktor Xa aktivnosti može biti koristan u iznimnim situacijama u kojima poznavanje informacije o izloženosti lijeku ELIQUIS može pridonijeti donošenju kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitnog kirurškog zahvata.

Protrombinsko vrijeme (PV), INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)

U odraslih, promjene uočene u tim testovima zgrušavanja kod primjene uobičajene terapijske doze su male i podložne visokom stupnju varijabilnosti. Ne preporučuju se za procjenu farmakodinamičkih učinaka lijeka ELIQUIS.

U testu stvaranja trombina, ELIQUIS je smanjio potencijal endogenog trombina, mjeru stvaranja trombina u ljudskoj plazmi.

Testovi anti-Faktor Xa (Fxa) aktivnosti

Apiksaban također pokazuje anti-FXa aktivnost (AXA), što se vidi u smanjenju aktivnosti enzima faktora Xa u mnogobrojnim komercijalno dostupnim testovima anti-FXa aktivnosti, no ti se rezultati razlikuju među testovima. Podaci iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba dostupni su samo za Rotachrom Heparin kromogeni test. AXA je blisko i izravno linearno povezana s koncentracijama apiksabana u plazmi pa maksimalne vrijednosti doseže u vrijeme vršnih koncentracija apiksabana u plazmi. Povezanost između koncentracije apiksabana u plazmi i AXA je približno linearna u širokom rasponu doza apiksabana.

Tablica 3 pokazuje predviđenu izloženost i AXA za svaku indikaciju u odraslih osoba. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za prevenciju VTE nakon kirurškog zahvata ugradnje endoproteze kuka ili koljena, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,6 puta. U bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji uzimaju apiksaban za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 1,7 puta. U bolesnika koji uzimaju apiksaban za liječenje DVT i PE ili prevenciju ponavljajućih DVT i PE, rezultati pokazuju da je fluktuacija između najviše i najniže razine manja od 2,2 puta.

Tablica 3

Predviđena izloženost lijeku ELIQUIS u stanju dinamičke ravnoteže i anti-faktor Xa aktivnost u odraslih osoba

| | Apiksaban C_{max} (ng/ml) | Apiksaban C_{min} (ng/ml) | Apiksaban AXA_{max} (IU/ml) | Apiksaban AXA_{min} (IU/ml) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Medijan [5., 95. percentil] | | | | |
| Prevencija VTE: elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze koljena ili kuka | | | | |
| 2,5 mg dvaput na dan | 77 [41; 146] | 51 [23; 109] | 1,3 [0,67; 2,4] | 0,84 [0,37; 1,8] |
| Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: NVAF | | | | |
| 2,5 mg dvaput na dan* | 123 [69; 221] | 79 [34; 162] | 1,8 [1,0; 3,3] | 1,2 [0,51; 2,4] |
| 5 mg dvaput na dan | 171 [91; 321] | 103 [41; 230] | 2,6 [1,4; 4,8] | 1,5 [0,61; 3,4] |
| Liječenje DVT, liječenje PE i prevencija ponavljajućih DVT i PE | | | | |
| 2,5 mg dvaput na dan | 67 [30; 153] | 32 [11; 90] | 1,0 [0,46; 2,5] | 0,49 [0,17; 1,4] |
| 5 mg dvaput na dan | 132 [59; 302] | 63 [22; 177] | 2,1 [0,91; 5,2] | 1,0 [0,33; 2,9] |
| 10 mg dvaput na dan | 251 [111; 572] | 120 [41; 335] | 4,2 [1,8; 10,8] | 1,9 [0,64; 5,8] |

* Populacija s prilagođenom dozom na temelju 2 od 3 kriterija smanjenja doze kao što je prikazano u Tablici 2

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju lijeka ELIQUIS korišten je test za ELIQUIS STA® Liquid Anti-Xa. Rezultati navedenih ispitivanja lijeka ELIQUIS ukazuju da je linearna povezanost između koncentracije lijeka ELIQUIS i anti-faktor Xa aktivnosti (AXA) konzistentna s prethodno dokumentiranom povezanošću u odraslih osoba. To podupire dokumentirani mehanizam djelovanja lijeka ELIQUIS kao selektivnog inhibitora FXa-a. Tablica 4 prikazuje predviđenu izloženost u stanju ravnoteže i AXA za svaku indikaciju u pedijatrijskih bolesnika.

Tablica 4

Predviđena izloženost lijeku ELIQUIS u stanju ravnoteže i aktivnost anti-Faktor XA u pedijatrijskoj populaciji

| | Apiksaban C_{max} (ng/ml) | Apiksaban C_{min} (ng/ml) | Apiksaban AXA _{max} (IU/ml) | Apiksaban AXA _{min} (IU/ml) |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Geometrijska srednja vrijednost [%CV] | | | | |
| Razine tjelesne težine od 9 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185155 | | | | |
| Izloženosti postignute primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima u odraslih osoba koje su primale dozu od 2,5 mg dvaput na dan | 80,8 [16,8] | 30,3 [22] | 71,9 [17,3] | 27,1 [22,2] |
| Razine tjelesne težine od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185362 | | | | |
| Izloženosti postignute primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima u odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dvaput na dan | 230 [39,5] | 71,3 [61,3] | 213 [41,7] | 67,1 [30,2] |
| Razine tjelesne težine od 6 do ≥ 35 kg u ispitivanju CV185325 | | | | |
| Izloženosti postignute primjenom pedijatrijskog režima doziranja bile su usporedive s onima u odraslih osoba koje su primale dozu od 5 mg dvaput na dan | 144 [36,9] | 50 [54,5] | 146 [40,2] | 47,1 [57,2] |

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Datum internog odobrenja: 06.09.2024

Eliquis[™]
apiksaban

