

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ELIQUIS tabletki powlekane 2,5 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka powlekana zawiera 51,43 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółte, okrągłe tabletki, z wytłoczonym napisem „893” po jednej stronie i „2½” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Pacjenci po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego:

Zalecany czas trwania leczenia wynosi od 32 do 38 dni.

Pacjenci po zabiegu chirurgicznym stawu kolanowego:

Zalecany czas trwania leczenia wynosi od 10 do 14 dni.

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien zażyć produkt ELIQUIS bezzwłocznie, a następnie kontynuować jego przyjmowanie jak poprzednio, dwa razy na dobę.

Zmianę leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na apiksaban (i odwrotnie) można przeprowadzić po kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak dotychczasowych doświadczeń klinicznych związanych ze stosowaniem apiksabanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min i danych dotyczących stosowania apiksabanu u pacjentów dializowanych, nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2). Ograniczone dane kliniczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) wskazują, że stężenia apiksabanu we krwi są większe w tej grupie pacjentów, dlatego też u tych pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (AlAT/AspAT >2 x GGN) lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5$ x GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu ELIQUIS w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4 i 5.2). Aktywność AlAT powinna być rutynowo badana przed zabiegiem chirurgicznym (patrz punkt 4.4).

Masa ciała

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 4.4 i 5.2)

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu ELIQUIS u dzieci poniżej 18. roku życia. Brak danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Lek ELIQUIS należy przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Klinicznie istotne czynne krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawienia

Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących produkt ELIQUIS ze względu na objawy krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności po zastosowaniu produktu ELIQUIS w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, takich jak: wrodzone lub nabyte zaburzenia przebiegające z krwawieniem; czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego; bakteryjne zapalenie wsierdza; małopłytkowość; zaburzenia czynności płytek krwi; udar krwotoczny w wywiadzie; ciężkie

niekontrolowane nadciśnienie tętnicze i niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczna. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie produktu ELIQUIS (patrz punkt 4.9).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak dotychczasowego doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem apiksabanu u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min i danych dotyczących stosowania apiksabanu u pacjentów dializowanych, nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Z ograniczonych danych klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) wynika, że stężenia apiksabanu w osoczu są większe w tej grupie pacjentów, dlatego też apiksaban stosowany sam lub w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym należy u tych pacjentów stosować z zachowaniem ostrożności z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania produktu ELIQUIS z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. To skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia.

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów ALAT/AspAT $> 2 \times$ GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN, zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym produkt ELIQUIS należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). ALAT należy mierzyć jako część standardowej oceny przedoperacyjnej.

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

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

Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp

Równoczesne stosowanie produktu ELIQUIS z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o $\sim 50\%$. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 i P-gp jednocześnie z produktem ELIQUIS.

Interakcje z innymi lekami wpływającymi na hemostazę

Należy zachować ostrożność, jeżeli pacjent jest jednocześnie leczony niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), w tym kwasem acetylosalicylowym. Inne inhibitory agregacji płytek krwi

lub inne leki przeciwzakrzepowe nie są zalecane do jednoczesnego stosowania z produktem ELIQUIS (patrz punkt 4.5).

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe

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

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

Operacyjne leczenie złamania szyjki kości udowej

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

Parametry laboratoryjne

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

Informacje o substancjach pomocniczych

ELIQUIS zawiera laktozę. Pacjenci z wrodzoną nietolerancją galaktozy, zespołem niedoboru laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory of CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę), silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp, prowadziło do dwukrotnego zwiększenia średniego pola powierzchni pod krzywą (AUC) apiksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia średniego maksymalnego stężenia (C_{max}) apiksabanu. Stosowanie produktu ELIQUIS nie jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych układowo silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem) (patrz punkt 4.4).

Należy oczekiwać, że substancje czynne w umiarkowanym stopniu hamujące szlaki eliminacji apiksabanu, CYP3A4 i (lub) P-gp, będą zwiększały stężenie apiksabanu w osoczu w mniejszym

stopniu. Na przykład diltiazem (w dawce 360 mg raz na dobę), uznawany za umiarkowanego inhibitora CYP3A4 i słabego inhibitora P-gp, prowadzi do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC apiksabanu i 1,3-krotnego zwiększenia C_{max} . Naproksen (pojedyncza dawka 500 mg), inhibitor P-gp niebędący inhibitorem CYP3A4, prowadził do 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia odpowiednio AUC i C_{max} apiksabanu. Podczas jednoczesnego podawania apiksabanu ze słabszymi inhibitorami CYP3A4 i/lub P-gp nie ma potrzeby modyfikacji dawki apiksabanu.

Induktory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4 i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i C_{max} apiksabanu o około odpowiednio 54% i 42%. Jednoczesne stosowanie apiksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem) może także prowadzić do zmniejszenia stężenia apiksabanu w osoczu. Nie ma potrzeby dostosowania dawki apiksabanu po stosowaniu takich produktów, ale należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie silne induktory CYP3A4 i P-gp (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe

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

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.4).

Inhibitory agregacji płytek krwi i NLPZ

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

Apiksaban podawany jednocześnie z kłopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub ze skojarzeniem kłopidogrelu 75 mg i kwasu acetylosalicylowego 162 mg raz na dobę w badaniach fazy I, nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia, agregacji płytek ani wyników badań krzepnięcia (PT, INR i APTT), w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu.

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

Pomimo tych obserwacji, u niektórych osób po podawaniu produktów przeciwplatekowych jednocześnie z apiksabanem, można zaobserwować bardziej wyraźną odpowiedź farmakodynamiczną. Należy zachować ostrożność po równoczesnym stosowaniu produktu ELIQUIS z lekami z grupy NLPZ (w tym kwasem acetylosalicylowym), gdyż te produkty lecznicze zwykle zwiększają ryzyko krwawienia. W badaniu klinicznym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym stwierdzono znaczące zwiększenie ryzyka krwawienia przy zastosowaniu potrójnego skojarzenia apiksabanu, kwasu acetylosalicylowego oraz kłopidogrelu. Nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu ELIQUIS i leków związanych z poważnymi krwawieniami, takich jak: niefrakcjonowane heparyny i pochodne heparyny (w tym heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), oligosacharydy hamujące czynnik Xa (np. fondaparinux), bezpośrednie inhibitory trombiny II (np. desirudyna), leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tienopirydyny (np. kłopidogrel), dipirydamol, dekstran, sulfonpirazon, antagoniści witaminy K i inne doustne leki przeciwzakrzepowe.

Inne terapie towarzyszące

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych, gdy jednocześnie podawano apiksaban z atenololem lub famotydyną. Jednoczesne podawanie apiksabanu w dawce 10 mg z atenololem w dawce 100 mg nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu. Po jednoczesnym podaniu tych dwóch produktów leczniczych, średnie

AUC i C_{\max} apiksabanu były o 15% i 18% niższe, niż po podaniu samego apiksabanu. Jednoczesne podanie 10 mg apiksabanu z 40 mg famotydyny nie wywierało wpływu na AUC i C_{\max} apiksabanu.

Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania apiksabanu u kobiet ciężarnych. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na występowanie żadnego bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozród. Nie zaleca się stosowania apiksabanu w trakcie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy apiksaban lub jego metabolity są wydzielane do mleka matek. Dostępne dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują na wydzielanie apiksabanu do mleka. U samic szczura stwierdzono wysoki stosunek stężenia apiksabanu w mleku do stężenia w osoczu (C_{\max} około 8, AUC około 30), być może dzięki aktywnemu transportowi do mleka. Nie można wykluczyć istnienia ryzyka dla noworodków i niemowląt.

Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu leczenia apiksabanem.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach, którym bezpośrednio podawano apiksaban, nie wykazały żadnego wpływu produktu na płodność. Jednakże u potomstwa płci żeńskiej ciężarnych samic szczura otrzymujących apiksaban stwierdzono zmniejszenie parowania i płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo apiksabanu oceniano w jednym badaniu II fazy i trzech badaniach III fazy z udziałem 5924 pacjentów, poddawanych dużej operacji ortopedycznej kończyn dolnych (planowej protezoplastyce stawu biodrowego lub planowej protezoplastyce stawu kolanowego), otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę przez maksymalnie 38 dni.

Ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, w trakcie otrzymywania apiksabanu może wystąpić krwawienie w przypadku występowania towarzyszących czynników ryzyka, takich jak zmiany organiczne mogące krwawić. Częstymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość, krwawienie, stłuczenie i nudności. Działania niepożądane należy interpretować w kontekście okoliczności operacyjnych.

Działania niepożądane z jednego badania II fazy i trzech badań III fazy wymieniono w Tabeli 1. Zostały one pogrupowane pod względem klasyfikacji narządów i układów (MedDRA) oraz częstości występowania.

Tabela 1: Działania niepożądane u pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
Niedokrwistość (w tym niedokrwistość pooperacyjna i pokrwotoczna oraz odpowiednie parametry laboratoryjne)	Małopłytkowość (w tym zmniejszenie liczby płytek krwi)	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
		Nadwrażliwość
<i>Zaburzenia oka</i>		
		Krwawienie do oka (w tym krwawienie spojówkowe)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Krwawienie (w tym krwiak i krwawienie z pochwy i cewki moczowej)	Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)	
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
	Krwawienie z nosa	Krwiotłucie
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Nudności	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawe wymioty i smoliste stolce), krwawe stolce	Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
	Zwiększenie aktywności transaminaz (w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		
		Krwawienie w obrębie mięśni

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
<i>Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych</i>		
	Krwiomocz (w tym odpowiednie parametry laboratoryjne)	
<i>Urazy, zatrucia i powikłania pooperacyjne</i>		
Stłuczenie	Krwawienie pooperacyjne (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwiak w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne	

Tak jak w przypadku każdego produktu przeciwzakrzepowego, zastosowaniu produktu ELIQUIS może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub nasilenia krwawienia (patrz punkt 4.4. i 5.1).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje antidotum dla produktu ELIQUIS. Przedawkowanie apiksabanu może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia świeżo mrożonego osocza.

W kontrolowanych badaniach klinicznych apiksaban podawany doustnie zdrowym osobom w dawkach do 50 mg na dobę przez 3-7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) [dawki 10-krotnie przekraczające maksymalną zalecaną dawkę dla ludzi] nie wywierał klinicznie istotnych działań niepożądanych.

W badaniu przedklinicznym przeprowadzonym na psach wykazano, że doustne podanie węgla aktywowanego w okresie do 3 godzin po podaniu apiksabanu zmniejszało ekspozycję na apiksaban; w związku z tym można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego w leczeniu przedawkowania apiksabanu.

Jeżeli nie uda się zahamować krwawienia zagrażającego życiu przy użyciu powyższych środków, można rozważyć podanie rekombinowanego czynnika VIIa. Jednakże obecnie nie ma doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę zmodyfikować w oparciu o stopień zmniejszenia krwawienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: {dotychczas nie przydzielona}, Kod ATC: <dotychczas nie przydzielony >

Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność

protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żyłnej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Działania farmakodynamiczne apiksabanu są pochodną mechanizmu działania produktu (hamowania czynnika Xa). W wyniku zahamowania czynnika Xa apiksaban prowadzi do wydłużenia wyników badań krzepnięcia, takich jak czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Stwierdzane zmiany wyników tych badań krzepnięcia dla oczekiwanej dawki terapeutycznej są małe i wykazują dużą zmienność. Nie zaleca się posługiwania tymi badaniami dla oceny działania farmakodynamicznego apiksabanu.

Apiksaban wykazuje także działanie anty-Xa, na co wskazuje spadek aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielokrotnym komercyjnym zestawie anty-Xa, jednakże wyniki różnią się w zależności od zestawu. Dane z badań klinicznych są dostępne tylko dla testu chromogennego heparyny Rotachrom, a wyniki są przedstawione poniżej. Działanie anty-Xa wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, osiągając maksymalną wartość w momencie wystąpienia maksymalnego stężenia apiksabanu w osoczu krwi. Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, a działaniem anty-Xa jest liniowa w szerokim zakresie dawek apiksabanu, a precyzja testu Rotachrom mieści się w dopuszczalnym przedziale wartości, pozwalającym na jego zastosowanie w laboratorium klinicznym. Zmiany działania anty-Xa występujące po podaniu apiksabanu, związane z dawką i stężeniem produktu, są bardziej nasilone i wykazują mniejszą zmienność niż zmiany wyników badań krzepnięcia.

Przewidywane maksymalne i minimalne działanie anty-Xa w stanie stacjonarnym po zastosowaniu apiksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę wynosi odpowiednio 1,3 IU/ml (5./95. percentyl 0,67-2,4 IU/ml) i 0,84 IU/ml (5./95. percentyl 0,37-1,8 IU/ml), wskazując na 1,6-krotną różnicę między działaniem maksymalnym i minimalnym w okresie dawkowania.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

W grupie leczonej apiksabanem uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, złożonego ze wszystkich przypadków ŻChZZ/wszystkie przypadki zgonu z dowolnej przyczyny oraz punktu końcowego o charakterze poważnego zdarzenia w przebiegu ŻChZZ, obejmującego proksymalną zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną nieprowadzącą do zgonu i zgon związany z ŻChZZ, w porównaniu z enoksaparyną, u pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Wyniki dotyczące skuteczności z kluczowych badań III fazy

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

Częstość występowania punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, obejmujących duże i klinicznie istotne inne niż duże (CRNM) krwawienie oraz wszystkie krwawienia, była podobna u pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg i enoksaparynę w dawce 40 mg (patrz Tabela 3). Wszystkie kryteria rozpoznawania krwawienia obejmowały krwawienie z operowanego miejsca.

Tabela 3: Wyniki dotyczące krwawienia z kluczowych badań III fazy*

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

Okres otrzymywania produktu po operacji²				
Duże	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Zakończone zgonem	0	0	0	0
Duże + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Wszystkie	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Wszystkie kryteria rozpoznawania krwawienia obejmowały krwawienie z operowanego miejsca

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła zobowiązanie przedłożenia wyników badań produktu ELIQUIS przeprowadzonych w jednej lub większej liczbie podgrup dzieci i młodzieży w zatorowości i zakrzepicy żylniej i tętniczej (informacje dotyczące zastosowania produktu u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

Apiksaban u ludzi wiąże się z białkami osocza w około 87%. Objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi około 21 litrów.

Biotransformacja i eliminacja

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

Całkowity klirens apiksabanu wynosi około 3,3 l/godz., a okres półtrwania około 12 godzin.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65. lat) stwierdzano wyższe stężenia apiksabanu w osoczu niż u młodszych pacjentów. Średnie wartości AUC były wyższe o około 32%.

Płeć

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

Pochodzenie etniczne i rasa

Wyniki badań I fazy wskazują na brak widocznych różnic w farmakokinetyce apiksabanu między osobnikami rasy białej/kaukaskiej, azjatyckiej, czarnej/Afroamerykanami. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów, którzy otrzymywali apiksaban po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, są zgodne z powyższymi wynikami badania I fazy.

Masa ciała

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

Zależność farmakokinetyka-farmakodynamika

Zależność farmakokinetyka-farmakodynamika (PK/PD) między stężeniem apiksabanu w osoczu a kilkoma PD punktami końcowymi (działanie anty-Xa, INR, PT, APTT) oceniano po podaniu szerokiego zakresu dawek produktu (0,5-50 mg). Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu a działaniem anty-Xa najlepiej opisuje model liniowy. Zależność PK/PD stwierdzana u pacjentów, którzy otrzymywali apiksaban po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego była zgodna z zależnością stwierdzaną u zdrowych osób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane podczas konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na płodność i rozwój zarodkowo-płodowy, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. U potomstwa płci żeńskiej ciężarnych samic szczura otrzymujących apiksaban stwierdzono spadek parowania i płodności. Efekty te były minimalne i zostały zaobserwowane wyłącznie przy ekspozycji znacznie przekraczającej maksymalną ekspozycję ludzi na lek, co wskazuje na ich niewielkie znaczenie dla klinicznego zastosowania apiksabanu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E1518)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Perforowane, podzielne na dawki pojedyncze blistry Al-PVC/PVdC zawierające 60 x 1 tabletkę powlekana lub 100 x 1 tabletkę powlekana.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje dotyczące tego produktu są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Bristol-Myers Squibb S.R.L
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Włochy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dokumentacji o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 6.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ELIQUIS 2,5 mg tabletki powlekane
Apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg apiksabanu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje można znaleźć w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletka powlekana
100 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

EU/0/00/000/000

EU/0/00/000/000

EU/0/00/000/000

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ELIQUIS 2,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister PVC/PVDC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ELIQUIS 2,5 mg tabletki powlekane
Apiksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ELIQUIS 2,5 mg tabletki powlekane Apiksaban

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ELIQUIS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ELIQUIS
3. Jak przyjmować lek ELIQUIS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ELIQUIS
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ELIQUIS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek ELIQUIS zawiera czynną substancję apiksaban i należy do grupy tzw. leków przeciwzakrzepowych. Lek ten pomaga zapobiegać powstawaniu zakrzepów krwi przez blokowanie czynnika Xa, który jest ważnym czynnikiem krzepnięcia.

Po operacji biodra lub kolana u pacjenta może wzrosnąć ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych. Może to prowadzić do wystąpienia obrzęku nóg, przebiegającego z bólem lub bez bólu. Jeżeli zakrzep krwi przemieści się z kończyny dolnej do płuc, może zablokować przepływ krwi przez płuca, co spowoduje duszność z uczuciem bólu w klatce piersiowej lub bez. Ten stan (zatorowość płucna) może zagrażać życiu i wymagać natychmiastowej interwencji lekarza.

Lek ELIQUIS przeznaczony jest do stosowania u dorosłych w zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi po operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ELIQUIS

Kiedy nie stosować leku ELIQUIS:

- **jeśli pacjent ma uczulenie** (nadwrażliwość) na apiksaban lub którykolwiek z pozostałych składników leku ELIQUIS
- jeśli u pacjenta **występuje nadmierne krwawienie**
- jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby**, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia (koagulopatia wątrobowa)

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek ELIQUIS

Przed zastosowaniem leku należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występuje jeden z poniższych stanów:

- **zwiększone ryzyko krwawienia**, na przykład:
 - **zaburzenia przebiegające z krwawieniem**, w tym przypadki spowodowane zmniejszoną aktywnością płytek krwi
 - **czynny lub niedawno rozpoznany wrzód** żołądka lub jelita
 - **zakażenie serca** (bakteryjne zapalenie wsierdza)
 - **niedawno rozpoznane krwawienie do mózgu** (udar krwotoczny)

- **bardzo wysokie ciśnienie krwi**, niewyrównane za pomocą leków
- **niedawno przebyta operacja mózgu, kręgosłupa lub oka**
- **ciężka choroba nerek lub jeśli pacjent jest dializowany**
- **problem z wątrobą lub przypadki problemów z wątrobą występujące w przeszłości**
Lekarz prowadzący zaleci badanie czynności wątroby przed rozpoczęciem stosowania leku ELIQUIS, lek należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z oznakami zmian czynności wątroby.
- **rurka (cewnik) lub zastrzyk do kręgosłupa** (znieczulający lub przeciwbólowy), w takim przypadku lekarz zaleci przyjęcie leku ELIQUIS po 5 lub więcej godzinach od usunięcia cewnika.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku ELIQUIS u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektóre leki mogą nasilać działanie leku ELIQUIS, a niektóre mogą osłabiać jego działanie. Lekarz podejmie decyzję, czy pacjent powinien otrzymywać lek ELIQUIS w trakcie przyjmowania innych leków i jak skrupulatnie powinien być monitorowany.

Następujące leki mogą nasilać działanie leku ELIQUIS i zwiększać ryzyko niepożądanego krwawienia.

- niektóre **leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych** (ketokonazol i inne)
- niektóre **leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV / AIDS** (np. rytonawir)
- inne **leki stosowane w celu zmniejszenia krzepnięcia krwi** (np. enoksaparyna i inne)
- **leki przeciwzapalne lub przeciwbólowe** (np. kwas acetylosalicylowy lub naproksen)
- **leki stosowane w przypadku wysokiego ciśnienia krwi lub problemów z sercem** (np. diltiazem)

Następujące leki mogą zmniejszać zdolność leku ELIQUIS do zapobiegania tworzeniu zakrzepów.

- **leki zapobiegające padaczce lub napadom drgawkowym** (np. fenytoina i inne)
- **ziele dziurawca** (suplement ziołowy stosowany w depresji)
- **leki stosowane w leczeniu gruźlicy lub innych zakażeń** (np. ryfampicyna)

Stosowanie leku ELIQUIS z jedzeniem i piciem

Lek ELIQUIS można przyjmować niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Wpływ leku ELIQUIS na ciążę i nienarodzone dziecko jest nieznany. Nie należy przyjmować leku ELIQUIS w ciąży. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania leku ELIQUIS, powinna **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

Nie wiadomo, czy lek ELIQUIS przenika do mleka matki. Przed zastosowaniem tego leku w trakcie karmienia piersią należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Pacjentce może zostać zalecone przerwanie karmienia piersią lub przerwanie/nierozpoczynanie przyjmowania leku ELIQUIS.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ELIQUIS nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku ELIQUIS

Tabletka zawiera laktozę (będącą cukrem). Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed zażyciem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK ELIQUIS

Lek ELIQUIS należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dawka

Zazwyczaj stosowana dawka leku ELIQUIS to jedna 2,5 mg tabletka dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletka rano i jedna wieczorem. Zaleca się przyjmowanie tabletki codziennie o tej samej porze, co pomoże pamiętać o ich przyjmowaniu.

Pierwszą tabletkę należy zażyć od 12 do 24 godzin po operacji.

Tabletkę należy połknąć popijając wodą.

Należy przyjmować jedną tabletkę dwa razy na dobę, przez okres czasu zalecony przez lekarza.

Czas trwania leczenia

Jeżeli pacjent przebył dużą operację **stawu biodrowego**, zazwyczaj będzie przyjmował tabletki przez 32-38 dni.

Jeżeli pacjent przebył dużą operację **stawu kolanowego**, zazwyczaj będzie przyjmował tabletki przez 10-14 dni.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ELIQUIS:

Jeżeli pacjent zażył większą niż zalecana dawkę leku ELIQUIS **należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.** Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, nawet jeżeli jest puste.

Jeżeli pacjent zażył większą niż zalecana dawkę leku ELIQUIS, może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia krwawienia konieczne może być leczenie chirurgiczne lub przetoczenie krwi.

Pominięcie zastosowania leku ELIQUIS

- Należy przyjąć tabletkę od razu jak pacjent sobie o tym przypomni oraz:
- następną tabletkę leku ELIQUIS należy zażyć o zwykłej porze;
- następnie przyjmować lek tak jak wcześniej.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku lub w przypadku pominięcia więcej niż jednej dawki należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przyjmowania leku ELIQUIS

Nie należy przerywać przyjmowania leku ELIQUIS bez konsultacji z lekarzem, gdyż w przypadku przedwczesnego przerwania przyjmowania leku ELIQUIS ryzyko wystąpienia zakrzepu krwi może być wyższe.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek ELIQUIS może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lek ELIQUIS może powodować krwawienie stanowiące potencjalnie zagrożenie życia. Krwawienie może być utajone i może prowadzić do niedokrwistości (małej liczby czerwonych krwinek, co może powodować zmęczenie lub bladość).

Zastosowano następującą klasyfikację częstości występowania działań niepożądanych:

- bardzo często: występujące u ponad 1 na 10 osób
- często występujące u 1 do 10 na 100 osób
- niezbyt często: występujące u 1 do 10 na 1 000 osób
- rzadko: występujące u 1 do 10 na 10 000 osób
- bardzo rzadko: występujące u mniej niż 1 na 10 000

Częste działania niepożądane

- Niedokrwistość, która może powodować zmęczenie lub bladość
- Krwawienia obejmujące:
 - krew w moczu (która nadaje moczu kolor różowy lub czerwony)
 - siniaki i obrzęki
 - krwawienie z pochwy
- Nudności (mdłości)

Niezbyt częste działania niepożądane

- Zmniejszona liczba płytek krwi (co może wpływać na krzepnięcie krwi)
- Krwawienia obejmujące:
 - krwawienie po operacji, w tym siniaki i obrzęki, wyciek krwi lub innego płynu z rany/cięcia pooperacyjnego (wydzielina z rany)
 - krwawienie z żołądka, jelit lub krew w stolcu
 - krwimocz stwierdzany w badaniu laboratoryjnym
 - krwawienie z nosa
- Niskie ciśnienie krwi, które może prowadzić do zawrotów głowy lub szybkiego bicia serca
- Wyniki badań krwi mogą wskazywać na:
 - zaburzenia czynności wątroby
 - zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych
 - zwiększenie stężenia bilirubiny, produktu powstałego ze zniszczonych czerwonych krwinek, który może powodować żółtolenie skóry i oczu.

Rzadkie działania niepożądane

- Reakcje uczuleniowe (nadwrażliwości), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, ust, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.
- Krwawienie:
 - w obrębie mięśnia
 - do oczu
 - z dziąseł i odkrztuszanie krwi
 - z odbytnicy

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ELIQUIS

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ELIQUIS po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Lek ten nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ELIQUIS

- Substancją czynną leku jest apiksaban. Każda tabletką zawiera 2,5 mg apiksabanu.
- Ponadto lek zawiera:
 - Rdzeń tabletki: **laktoza bezwodna**, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian (E470b).
 - Otoczek: **laktoza jednowodna**, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek ELIQUIS i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są żółte, okrągłe z napisem „893” po jednej stronie i „2½” po drugiej stronie.

Umieszczone w blistrach znajdujących się w pudełkach tekturowych po 10, 20 i 60 tabletek powlekanych.

Dostępne są także blistry podzielne na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 60 i 100 tabletek powlekanych przeznaczone dla szpitali. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

Wytwórca

Bristol-Myers Squibb S.R.L
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni, Frosinone
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 3705 2790 762

Sverige
BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Data zatwierdzenia ulotki {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje dotyczące tego leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.