

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

ELIQUIS 2,5 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg apixaban filmtablettánként.

Segédanyagok:

51,43 mg laktóz filmtablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Sárga, kerek, egyik oldalán „893”, másik oldalán „2½” mélynyomású jelzéssel ellátott tablettá.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboemboliás események (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtteknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

Az ELIQUIS ajánlott adagja naponta kétszer 2,5 mg szájon át. Az első adagot a műtét után 12-24 órával kell bevenni.

Az orvosok mérlegelhetik a korábbi véralvadásgátlásnak a VTE profilaxisában mutatott lehetséges előnyeit, valamint a műtét utáni vérzés kockázatát, amikor döntenek a kezelésnek az ebben a terápiás időablakon belüli alkalmazásáról.

#### Csípőprotézis műtéten áteső betegek:

A kezelés javasolt időtartama 32-38 nap.

#### Térdprotézis műtéten áteső betegek:

A kezelés javasolt időtartama 10-14 nap.

Ha kimaradt egy adag, a betegnek azonnal be kell vennie az ELIQUIS-t, majd a korábbiaknak megfelelően a napi kétszeri bevételt kell folytatnia.

A kezelésnek parenterális antikoagulánsokról apixabanra (és fordítva) történő átállítása az adagolási séma soron következő adagjánál elvégezhető (lásd 4.5 pont).

#### Vesekárosodás

Mivel nincs klinikai tapasztalat az olyan betegekkel, akiknek a kreatinin-clearance-e < 15 ml/perc, vagy a dialízis-kezelés alatt álló betegekkel, ezért az apixaban ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont). A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) szenvedő betegeknél megfigyelt korlátozott klinikai adatok szerint ebben a betegpopulációban az apixaban plazmakoncentrációja megemelkedett, ezért az apixabant ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

#### Májkárosodás

Az ELIQUIS ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegeknél.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh A vagy B stádium) óvatosan kell alkalmazni. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt (ALT/AST 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa), vagy az összbilirubin szintje  $\geq 1,5$ -szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért a ELIQUIS-t ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). A standard preoperatív kivizsgálás részeként az ALT-szintet ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

#### Testtömeg

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

#### Nemek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

#### Idősek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### Gyermekpopuláció

Az ELIQUIS biztonságosságát és hatásosságát 18 éves kor alatti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.

Az ELIQUIS-t étkezés közben vagy attól függetlenül, vízzel kell bevenni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Klinikailag jelentős aktív vérzés.
- Véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegség (lásd 5.2 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Vérzésveszély

Más antikoagulánsokhoz hasonlóan az ELIQUIS-t szedő betegeknél gondosan figyelni kell a vérzésre utaló jeleket. Óvatos alkalmazása ajánlott fokozott vérzésveszéllyel járó állapotokban, mint a veleszületett vagy szerzett véralvadási zavarok; az aktív gastrointestinális fekélybetegség; a bakteriális endocarditis; a thrombocytopenia; a thrombocytopathia; a korábban lezajlott haemorrhagiás stroke; a súlyos, nem beállított magas vérnyomás; a közelmúltban elvégzett agy-, gerinc- vagy szemműtét. Súlyos vérzés jelentkezésekor az ELIQUIS alkalmazását abba kell hagyni (lásd 4.8 és 4.9 pont).

### Vesekárosodás

Mivel nincs klinikai tapasztalat az olyan betegekkel, akiknek a kreatinin-clearance-e < 15 ml/perc, vagy a dialízis-kezelés alatt álló betegekkel, ezért az apixaban ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) szenvedő betegekkel szerzett, korlátozott mennyiségű klinikai adatok szerint ebben a betegpopulációban az apixaban plazmakoncentrációja megemelkedett, ezért ezeknél a betegeknél az önmagában vagy acetilszalicilsavval kombinációban adott apixabant a lehetséges nagyobb vérzési kockázat miatt óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Enyhe, ill. közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

### Idős betegek

Korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre idős betegeknél ELIQUIS és acetilszalicilsav együttes adására vonatkozóan. Ezt a kombinációt a lehetséges nagyobb vérzési kockázat miatt óvatosan kell alkalmazni.

### Májkárosodás

Az ELIQUIS ellenjavallt véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child Pugh A vagy B stádium) óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje emelkedett volt (ALT/AST 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa), vagy az összbilirubin szintje  $\geq 1,5$ -szer magasabb volt, mint a normálérték felső határa, kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért a ELIQUIS-t ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont). A standard preoperatív kivizsgálás részeként az ALT-szintet ellenőrizni kell.

### Kölcsönhatás a citokróm P450 3A4-et (CYP3A4) és a P-glikoproteint (P-gp) egyaránt gátló inhibitorokkal

Az ELIQUIS alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mint amilyenek az azol-típusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, valamint a pozakonazol) és a HIV proteáz-gátlók (pl. ritonavir). Ezek a gyógyszerek az apixaban expozícióját kétszeresére növelhetik (lásd 4.5 pont) vagy egyéb, olyan tényezők jelenlétében, amelyek az apixaban-expozíciót növelik (pl. súlyos vesekárosodás) ennél is nagyobbra.

### Kölcsönhatás a CYP3A4-ra és a P-gp-re egyaránt ható induktorokkal

Az ELIQUIS egyidejű alkalmazása a CYP3A4 és P-gp erős induktoraival [pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] az apixaban-expozíció közel 50%-os csökkenéséhez vezethet. A CYP3A4 és P-gp erős induktorokkal történő egyidejű adásakor óvatosság szükséges (lásd 4.5 pont).

### Kölcsönhatás a haemostasist befolyásoló egyéb gyógyszerekkel

Fokozott figyelem szükséges, ha a betegeket egyidejűleg nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID), köztük acetilszalicilsavval kezelik. Egyéb trombocytá-aggregáció-gátlók vagy más antithromboticus hatású szerek és az ELIQUIS egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

### Spinális/epidurális anaesthesia vagy punctio

Gerinc közeli érzéstelenítés (spinális vagy epidurális anaesthesia), illetve spinális vagy epidurális punctio végzésekor, azoknál a betegeknél, akiket a thromboemboliás szövődmények megelőzésére véralvadásgátlókkal kezelnek, fennáll az epidurális vagy spinális haematoma kialakulásának kockázata, ami hosszútávú vagy maradandó paralyssist eredményezhet. Az ilyen események kockázatát

növelheti a tartós epidurális kanül műtét utáni alkalmazása, illetve a haemostasist befolyásoló gyógyszerek egyidejű alkalmazása. A tartós epidurális és intrathecális kanült az ELIQUIUS első dózisa előtt legalább 5 órával el kell távolítani. A kockázat a traumatizáló vagy ismételt epidurális vagy spinális punctio esetén szintén növekedhet. A betegeknek gyakran kell ellenőrizni a neurológiai károsodásra utaló panaszokat és tüneteket (pl. a lábak zsibbadása vagy gyengesége, a belek vagy a húgyhólyag működési zavara). Neurológiai tünetek észlelése esetén azonnali diagnózisra és kezelésre van szükség. A gerinc közeli beavatkozás előtt a thrombosis profilaxis céljából antikoagulánsal kezelt, illetve kezelendő betegeknek az orvosnak mérlegelnie kell a lehetséges előnyöket a felmerülő kockázatokkal szemben.

A tartós intrathecális vagy epidurális kanült viselő betegeknek nincs az apixaban alkalmazásával szerzett klinikai tapasztalat. Abban az esetben, ha ilyenre van szükség, akkor a farmakokinetikai adatok alapján egy 20-30 órás időtartamnak (azaz a felezési idő kétszeresének) el kell telnie az apixaban utolsó dózisa és a kanül kihúzása között, és legalább egy adagot ki kell hagyni a kanül kihúzása előtt. Az apixaban következő adagját legkorábban 5 órával a kanül eltávolítása után lehet adni. Mint minden új antikoaguláns gyógyszer esetén, a neuroaxiális blokáddal szerzett tapasztalat korlátozott, és ezért rendkívüli elővigyázatosság javasolt, ha az apixabant neuroaxiális blokáddal jelenlétében alkalmazzák.

#### Csípőtáji törés műtéti kezelése

Az apixaban hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó klinikai vizsgálatokat csípőtáji törés miatt műtéten áteső betegeknek nem végeztek, ezért ezeknél a betegeknek az apixaban nem javasolt.

#### Laboratóriumi paraméterek

A véralvadási vizsgálatokat (pl. PI, INR és aPTI) az apixaban a hatásmechanizmusa alapján várható módon befolyásolja. A várható terápiás adagolás mellett végzett véralvadási vizsgálatok során tapasztalt változások csekélyek, és nagyfokú variabilitást mutatnak (lásd 5.1 pont).

#### Segédanyagokra vonatkozó információ

Az ELIQUIUS laktózt tartalmaz. Ritkán előfordul, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy a glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### CYP3A4 és P-gp inhibitorok

Az apixaban együttes adása naponta egyszer 400 mg ketokonazzal, ami a CYP3A4-nek és a P-gp-nek egyaránt erős inhibitora, az apixaban átlagos AUC-értékének kétszeres és az apixaban átlagos  $C_{max}$ -értékének 1,6-szeres növekedéséhez vezetett. Az ELIQUIUS alkalmazása nem javasolt olyan betegeknek, akik a CYP3A4-et és a P-gp-t egyaránt erősen gátló szerekkel végzett szisztémás kezelést kapnak egyidejűleg, mint amilyenek az azol-típusú antimikotikumok (pl. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, valamint a pozakonazol) és a HIV proteáz-gátlók (pl. ritonavir) (lásd 4.4 pont).

Azok a hatóanyagok, amelyek csak közepes mértékben gátolják az apixaban eliminációs útvonalait, vagyis a CYP3A4-et és/vagy a P-gp-t, várhatóan csak kisebb mértékben növelik az apixaban plazmakoncentrációját. Így például a diltiazem (naponta egyszer 360 mg), mely a CYP3A4-nek közepesen erős és a P-gp-nek gyenge inhibitora, az apixaban átlagos AUC-értékének 1,4-szeres és a  $C_{max}$ -értékének 1,3-szeres növekedését okozta. A naproxén, ami csak a P-gp inhibitora, de a CYP3A4-nek nem, egyszeri 500 mg-os dózisban az apixaban átlagos AUC-értékének 1,5-szeres, a  $C_{max}$ -értékének 1,6-szeres növekedését idézte elő. Az apixaban adagjának módosítása nem szükséges a CYP3A4 és/vagy a P-gp kevésbé potens inhibitoraival történő együttes adása esetén.

#### CYP3A4 és P-gp induktorok

Az apixaban egyidejű alkalmazása rifampicinnel, ami a CYP3A4-nek és a P-gp-nek egyaránt erős induktora, az apixaban átlagos AUC-értékének 54%-os és a  $C_{max}$ -értékének 42%-os csökkenését okozta. Az apixaban együttes alkalmazása más erős CYP3A4 és P-gp induktorokkal [pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy orbáncfű (*Hypericum perforatum*)] szintén az apixaban plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Az ilyen hatóanyagokkal való együttes kezelés

esetén az apixaban dózismódosítása nem szükséges, ugyanakkor CYP3A4-re és P-gp-re egyaránt ható erős induktorokkal csak óvatosan adható együtt (lásd 4.4 pont).

#### Antikoagulánsok

Enoxaparin (egyszeri 40 mg-os dózis) és apixaban (egyszeri 5 mg-os dózis) együttes alkalmazása után a Xa faktor-ellenes aktivitásra gyakorolt additív hatást figyeltek meg.

A megnövekedett vérzési kockázat miatt elővigyázatosság szükséges, ha a betegeket egyidejűleg valamilyen más antikoagulánssal is kezelik (lásd 4.4 pont).

#### Thrombocyta-aggregáció-gátlók és NSAID-ok

Napi egyszeri 325 mg acetilszalicilsavval való együttes kezelés során nem voltak nyilvánvaló farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatások.

Az apixabannal együtt adott klopidozól (naponta egyszer 75 mg) vagy a 75 mg klopidozól és a naponta egyszer adott 162 mg acetilszalicilsav kombinációja a fázis I vizsgálatokban nem járt a mintaként szolgáló vérzési idő, a thrombocyta-aggregáció, illetve a véralvadási vizsgálatok (PI, INR és aPTT) eredményeinek jelentős növekedésével, ha azokat a thrombocyta-aggregációt gátló szerek apixaban nélküli alkalmazásával hasonlították össze.

A P-gp-t gátló naproxén (500 mg) alkalmazása az apixaban átlagos AUC- és  $C_{max}$ -értékének sorrendben 1,5-szeres, illetve 1,6-szeres növekedéséhez vezetett. A véralvadási vizsgálatok eredményei ennek megfelelő növekedést mutattak az apixaban esetében. Az apixaban és naproxén együttes alkalmazása esetén nem figyeltek meg változást a naproxén arachidonsav indukálta thrombocyta-aggregációra kifejtett hatásában, és a vérzési idő klinikailag releváns meghosszabbodása sem volt kimutatható.

A fenti eredmények ellenére lehetnek olyan egyének, akik kifejezettebb farmakodinámiás válasszal reagálnak trombotocita- aggregációt gátló szer és apixaban együttes adása esetén. Az ELIQUIS-t óvatosan kell alkalmazni, ha nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel adják egyidejűleg (beleértve az acetilszalicilsavat is), mert ezek a gyógyszerek jellemző módon növelik a vérzés kockázatát. Egy akut coronaria szindrómában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban az apixaban, acetilszalicilsav és klopidozól hármas kombinációja esetében a vérzési kockázat jelentős növekedését jelentették. Nem javasolt az olyan szerek ELIQUIS-szel történő egyidejű alkalmazása, amelyek súlyos vérzés kockázatával járnak, mint például: a nem frakcionált heparinok és heparin-származékok (beleértve a kis molekulatömegű heparinokat is – LMWH-k), a Xa-faktort gátló oligoszacharidok (pl. fondaparin), a thrombin II direkt inhibitorok (pl. dezirudin), a thrombolitikus szerek, a GPIIb/IIIa-receptor antagonisták, tienopiridinek (pl. klopidozól), dipiridamol, dextransz, szulfinpirazon, K-vitamin antagonisták és egyéb orális antikoagulánsok.

#### Egyéb egyidejűleg alkalmazott kezelések

Az apixaban atenolollal vagy famotidinnel történő együttes alkalmazásakor nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinámiás kölcsönhatásokat. Tíz milligramm apixaban 100 mg atenolollal való együttes adásának nem volt klinikailag jelentős hatása az apixaban farmakokinetikai jellemzőire. A két gyógyszer együttes adása után az apixaban átlagos AUC-értéke 15%-kal, a  $C_{max}$ -értéke 18%-kal csökkent a külön-külön történő alkalmazáshoz képest. Tíz milligramm apixaban 40 mg famotidinnel való együttes alkalmazása nem volt hatással az apixaban AUC- és  $C_{max}$ -értékeire.

#### Az apixaban hatása más gyógyszerekre

*In vitro* vizsgálatokban az apixaban a betegeknél észlelt plazma csúcskoncentrációnál lényegesen magasabb koncentrációkban nem mutatott gátló hatást a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 vagy a CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) enzimek aktivitására, és gyenge gátló hatást mutatott a CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) enzim aktivitására. Az apixaban  $20 \mu M$ -os koncentrációig nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6, illetve a CYP3A4/5 enzimeket. Következésképpen nem várható, hogy az apixaban megváltoztatja azoknak az együttesen alkalmazott gyógyszereknek a metabolikus clearance-ét, melyeket a fenti enzimek metabolizálnak. Az apixaban nem gátolja jelentős mértékben a P-gp-t.

Az alábbiakban részletezett, egészséges egyéneken végzett vizsgálatok szerint az apixaban nem változtatta meg számottevően a digoxin, a naproxén vagy az atenolol farmakokinetikáját.

*Digoxin:* naponta egyszer 20 mg apixaban és naponta egyszer 0,25 mg digoxin (P-gp szubsztrát) együttes alkalmazása nem befolyásolta a digoxin AUC-, illetve  $C_{max}$ -értékét, következésképpen az apixaban nem gátolja a P-gp mediálta szubsztrát transzportot.

*Naproxén:* az apixaban (10 mg) és egy gyakran használt NSAID, a naproxén (500 mg) egyszeri dózisa együttes alkalmazásának nem volt semmilyen hatása a naproxén AUC-, illetve  $C_{max}$ -értékére.

*Atenolol:* az apixaban (10 mg) és egy gyakran használt béta-blokkoló, az atenolol (100 mg) egyszeri dózisa együttes alkalmazása nem változtatta meg az atenolol farmakokinetikáját.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Az apixaban terhes nőknél történő alkalmazásáról nincs adat. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében. Az apixaban alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy az apixaban vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletekből származó adatok az apixaban anyatejbe való kiválasztódását igazolták. Patkánytejben – feltehetően a tejbe történő aktív transzportnak köszönhetően – magas tej/maternális plazma arányt találtak ( $C_{max}$ -érték kb. 8, AUC-érték kb. 30). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az apixaban alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől.

##### Termékenység

Apixabannal közvetlenül kezelt állatokon végzett kísérletek során termékenységre gyakorolt hatást nem igazoltak. Ugyanakkor apixabannal kezelt vemhes patkányok nőtény utódai csökkent párási hajlandóságot és fertilitást mutattak (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az ELIQUIS nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Az apixaban biztonságosságát egy fázis II és három fázis III vizsgálat során értékelték, összesen 5924, naponta kétszer 2,5 mg apixabannal legfeljebb 38 napig kezelt, az alsó végtagon végzett nagy ortopéd sebészeti beavatkozáson (elektív csípő- vagy térdprotézis beültetés) átesett beteg részvételével.

Összesen a naponta kétszer 2,5 mg apixabannal kezelt betegek 11%-ánál figyeltek meg mellékhatásokat. Mint minden antikoaguláns, úgy az apixaban-terápia során is felléphetnek vérzéssel társuló kockázati tényezők, pl. vérzésre hajlamos szervkárosodások jelenlétében. Gyakori mellékhatás volt az anaemia, vérzés, suffusio és hányinger. A mellékhatásokat a sebészeti körülményeknek megfelelően kell értékelni.

Az egy fázis II és a három fázis III vizsgálat során jelentett mellékhatások az alábbi, 1. táblázatban szervrendszeri kategóriák (MedDRA) és gyakoriság szerint kerültek felsorolásra.

1. táblázat Elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett betegeknél előforduló mellékhatások

Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )	Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )	Ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Anaemia (beleértve a postoperatív és haemorrhagiás anaemiát és a megfelelő laboratóriumi paramétereket)	Thrombocytopenia (beleértve a vérlemezkeszám csökkenését)	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		
		Túlérzékenység
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>		
		Ocularis vérzés (beleértve a conjunctiva vérzést)
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		
Vérzés (beleértve a haematómát és a hüvelyi, ill. húgycsővérzést)	Hypotensio (beleértve az orvosi beavatkozás következtében fellépő hypotenziót)	
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		
	Orrvérzés	Haemoptysis
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Hányinger	Gastrointestinalis vérzés (beleértve a vérhányást és a melaenát), haematochezia	Rectalis vérzés, gingiva-vérzés
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>		
	Emelkedett transzaminázszint (beleértve az emelkedett vagy kóros alanin-aminotranszferáz szintet), emelkedett aszpartát-aminotranszferáz szint, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz szint, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, a vér emelkedett alkalikus-foszfatáz szintje, a vér emelkedett bilirubinszintje	
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>		
		Izomvérzés
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		
	Haematuria (beleértve a megfelelő laboratóriumi paramétereket)	
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>		
Suffusio	Orvosi beavatkozást követő vérzés (beleértve az orvosi beavatkozást követő haematómát, sebvérzést, haematómát a vérvétel helyén és a vérzést a branül helyén) sebváladékozás, vérzés az incisio helyén (beleértve a műtéti metszés helyén kialakuló haematómát), műtét alatti vérzés	

Egyéb antikoagulánsokhoz hasonlóan az ELIQUIS alkalmazása is bármilyen szövetből vagy szervből eredő occult vagy nyilvánvaló vérzés fokozott kockázatával társulhat, ami posthaemorrhagiás



anaemiát eredményezhet. A panaszok és a tünetek, valamint azok súlyossága a vérzés helyétől, mértékétől és nagyságától függően változhatnak (lásd 4.4 és 5.1 pont).

## 4.9 Túladagolás

Az ELIQUIS-nek nincs antidotuma. Az apixaban túladagolása a vérzés kockázatának növekedését eredményezheti. Vérzéses szövődmények esetén a kezelést le kell állítani, és ki kell deríteni a vérzés forrását. Mérlegelni kell a megfelelő kezelést, pl. sebészi vérzéscsillapítás vagy friss fagyasztott plazma transfúziójának elkezdését.

Egészséges egyénekkel végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban, amelyekben naponta maximum 50 mg apixabant adtak szájon át 3-7 napig (25 mg naponta kétszer 7 napon át vagy naponta egyszer 50 mg 3 napon át) (ez a javasolt humán napi adag tízszerese), klinikailag jelentős mellékhatás nem fordult elő.

Egy kutyákkal végzett preklinikai vizsgálat azt igazolta, hogy az aktív szénnek az apixaban adását követően legfeljebb 3 órán belüli per os adása csökkentette az apixaban-expozíciót. Ezért az apixaban túladagolás kezelésekor az aktív szén alkalmazása számításba vehető.

Ha az életveszélyes vérzés a fenti eljárásokkal nem szüntethető meg, akkor a rekombináns VIIa faktor alkalmazása mérlegelhető. Mindamelllett jelenleg még nincs tapasztalat a rekombináns VIIa faktor apixabant szedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. A vérzés csökkenésétől függően megfontolandó a rekombináns VIIa faktor ismételt adása és az adag módosítása.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: még nincs meghatározva, ATC kód: még nincs meghatározva

#### Hatásmechanizmus

Az apixaban a Xa faktor aktív centrumának egy erős, orális, reverzibilis, direkt és nagy szelektivitású inhibitora. Az antithromboticus hatás kifejtéséhez nem igényel antithrombin III-at. Az apixaban gátolja a szabad és a véralvadékhhoz kötött Xa faktort és a prothrombináz aktivitást. Az apixaban nincs közvetlen hatással a thrombocytá-aggregációra, de közvetetten gátolja a thrombin indukálta thrombocytá-aggregációt. A Xa faktor gátlásával az apixaban megakadályozza a thrombin képződését és a thrombusok kialakulását. Az állatmodelleken apixabannal végzett preklinikai vizsgálatok a haemostasist fenntartó dózisok mellett kimutatták az artériás és vénás thrombosis megelőzésére alkalmas antithromboticus hatásosságot.

#### Farmakodinámiás hatások

Az apixaban farmakodinámiás hatásai a hatásmechanizmusával (Xa faktor gátlása) vannak összhangban. A Xa faktor gátlás eredményeképpen az apixaban megnyújtja a véralvadási tesztek eredményeit, így a prothrombin időt (PI), az INR-t és az aktivált parciális thromboplastin időt (aPTT). A véralvadási vizsgálatok eredményeiben megfigyelt változások az elvárt terápiás adagolás mellett mérsékeltek és nagy variabilitást mutatnak. Ezek a vizsgálatok nem javasoltak az apixaban farmakodinámiás hatásának értékelésére.

Az apixaban Xa faktor-ellenes aktivitást is mutat, ami a Xa faktor enzim aktivitásának csökkenéséből is nyilvánvaló, ami többféle, kereskedelmi forgalomban kapható Xa faktor-ellenes szett esetén is jelentkezhet, bár az eredmények szettenként változnak. A klinikai vizsgálatból származó adatok kizárólag a Rotachrom Heparin kromogén teszt esetén állnak rendelkezésre, és az eredmények az alábbiakban kerülnek ismertetésre. A Xa faktor-ellenes aktivitás szoros és közvetlen lineáris összefüggést mutat az apixaban plazmakoncentrációjával, maximális értékét az apixaban plazma csúskoncentrációjának időpontjában éri el. Az apixaban plazmakoncentrációja és Xa faktor-ellenes aktivitása közti lineáris összefüggés az apixaban széles dózistartományában fennáll, és a Rotachrom teszt pontossága is jóval a klinikai laboratóriumi felhasználás elfogadható határain belül van. A Xa faktor-ellenes aktivitásnak az apixaban beadása után megfigyelt dózis- és

koncentrációfüggő változásai kifejezettebbek és kevésbé változékonyak, mint a véralvadási vizsgálatok esetén.

Az apixaban naponta kétszer 2,5 mg adagolása esetén a dinamikus egyensúlyi állapotban várható maximális, illetve legalacsonyabb Xa faktor-ellenes aktivitás 1,3 NE/ml (0,67-2,4 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban) és 0,84 NE/ml (0,37-1,8 NE/ml az 5/95 percentilis tartományban), ami az adagolások között eltelt idő alatt a csúcs- és a mélyponti Xa faktor-ellenes aktivitás között egy kevesebb, mint 1,6-szeres ingadozást jelez.

Bár az apixaban-kezelés során nem szükséges az expozíció rutinszerű monitorozása, a Rotachrom® Xa faktor-ellenes aktivitás-teszt hasznos lehet olyan kivételes helyzetekben, amikor az apixaban-expozíció ismerete segítségül szolgálhat a klinikai döntéshozatal során, például túladagoláskor és sürgős műtét esetén.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az apixaban klinikai programot úgy tervezték meg, hogy a csípő-, illetve térdprotézis műtéten áteső betegek széles körében kimutassa az apixabannak a vénás thromboembolia megelőzése során mutatott hatásosságát és biztonságosságát. Két pivotális, kettős-vak, több országra kiterjedő klinikai vizsgálatba összesen 8464 beteget randomizáltak, hogy összehasonlítsák a naponta kétszer, szájon át adott 2,5 mg apixabant (4236 beteg) és a naponta egyszer adott 40 mg enoxaparint (4228 beteg). A vizsgálatban részt vevők között 1262 beteg (közülük 618 az apixaban-csoportban) volt 75 évnél idősebb, 1004 beteg (közülük 499 az apixaban-csoportban) alacsony testtömegű ( $\leq 60$  kg), 1495 beteg (közülük 743 az apixaban-csoportban) BMI-értéke volt  $\geq 33$  kg/m<sup>2</sup>, és 415 betegnek (közülük 203 az apixaban-csoportban) volt közepesen súlyos vesekárosodása.

Az ADVANCE-3 vizsgálatban 5407, elektív csípőprotézis műtéten, míg az ADVANCE-2 vizsgálatban 3057, elektív térdprotézis műtéten áteső beteg vett részt. A betegek vagy naponta kétszer szájon át 2,5 mg apixabant vagy naponta egyszer 40 mg subcután adott enoxaparint kaptak. Az első adag apixabant 12-24 órával a műtét után adták be, míg az enoxaparin-kezelést 9-15 órával a műtétet megelőzően kezdték meg. Mind az apixaban-, mind az enoxaparin-kezelés 32-38 napig tartott az ADVANCE-3 vizsgálatban, és 10-14 napig az ADVANCE-2 vizsgálatban.

Az anamnézis alapján az ADVANCE-3 és az ADVANCE-2 vizsgálatokban részt vevő 8464 beteg 46%-ának volt magas vérnyomása, 10%-ának hyperlipidaemiája, 9%-ának diabeteese és 8%-ának volt koszorúér-betegsége.

Az apixaban statisztikailag jelentősebb redukációs hatást ért el az enoxaparinnal összehasonlítva az elsődleges kompozit végponton, (összes VTE/összhalálozás) és a súlyos VTE kompozit végponton (proximális lokalizációjú mélyvénás thrombosis, nem halálos pulmonalis embolia és VTE-val összefüggő halálozás), mind az elektív csípő-, mind a térdprotézis műtéten átesett betegek esetében (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: Pivotalis fázis III klinikai vizsgálatokból származó hatásossági eredmények

Vizsgálat	ADVANCE-3 (csípő)			ADVANCE-2 (térd)		
	Apixaban	Enoxaparin	p-érték	Apixaban	Enoxaparin	p-érték
Dózis	2,5 mg per os naponta 2-szer	40 mg sc. naponta 1-szer		2,5 mg per os naponta 2-szer	40 mg sc. naponta 1-szer	
A kezelés időtartama	35 ± 3 nap	35 ± 3 nap		12 ± 2 nap	12 ± 2 nap	
összes VTE /összhalálozás						
Események / betegek száma	27/1949	74/1917		147/976	243/997	
Esemény-ráta	1,39%	3,86%	<0,0001	15,06%	24,37%	<0,0001
Relatív kockázat	0,36			0,62		
95%-os CI	(0,22, 0,54)			(0,51, 0,74)		
Súlyos VTE						
Események / betegek száma	10/2199	25/2195		13/1195	26/1199	
Esemény-ráta	0,45%	1,14%	0,0107	1,09%	2,17%	0,0373
Relatív kockázat	0,40			0,50		
95%-os CI	(0,15, 0,80)			(0,26, 0,97)		

A biztonságossági végpont [a súlyos és a klinikailag jelentős, nem súlyos vérzés (clinically relevant non-major – CRNM), illetve az összes vérzés] hasonló arányt mutatott a 2,5 mg apixabannal, illetve a 40 mg enoxaparinnal kezelt betegek adatainak összehasonlítása során (lásd 3. táblázat). Valamennyi vérzési kritérium magába foglalta a műtét helyén fellépő vérzést.

3. táblázat: Pivotalis fázis III vizsgálatok vérzésekre vonatkozó eredményei \*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg per os napi 2-szer 35 ± 3 nap	Enoxaparin 40 mg sc. napi 1-szer 35 ± 3 nap	Apixaban 2,5 mg per os napi 2-szer 12 ± 2 nap	Enoxaparin 40 mg sc. napi 1-szer 12 ± 2 nap
Kezelték száma	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
<b>Kezelési időszak<sup>1</sup></b>				
Súlyos	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Halálos	0	0	0	0
Súlyos + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Összes	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<b>Műtét utáni kezelési időszak<sup>2</sup></b>				
Súlyos	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Halálos	0	0	0	0
Súlyos + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Összes	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

\* Valamennyi vérzési kritérium magába foglalta a műtét helyén fellépő vérzést.

<sup>1</sup> Az első dózis enoxaparin (műtét előtt) beadását követő események

<sup>2</sup> Az első dózis apixaban (műtét után) beadását követő események

A vérzés, az anaemia és a transzamináz-eltérések (pl. alanin-aminotranszferázszint) összesített előfordulási gyakorisága számszerűen alacsonyabb volt az apixabannal kezelt betegeknél, mint a fázis II és fázis III vizsgálatokban enoxaparinnal kezelt, elektív csípő- és térdprotézis műtéten átesett betegeknél.

A térdprotézis műtét vizsgálatban a tervezett kezelési időszak alatt az apixaban-karon 4 pulmonalis emboliát diagnosztizáltak, míg az enoxaparin-karon egyetlen esetet sem észleltek. A pulmonalis emboliának erre a magasabb számára nem adható magyarázat.

## Gyermekpopuláció

Az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyez az ELIQUIS vizsgálati eredményei benyújtási kötelezettségének tekintetében a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál a vénás és artériás embolia és thrombosis indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Az apixaban abszolút biohasznosulása 10 mg-os dózissal körülbelül 50%. Az apixaban gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációját ( $C_{max}$ ) 3 – 4 órával a tabletta bevétele után éri el. Az étellel együtt történő bevétel 10 mg-os dózis mellett nem befolyásolja az apixaban AUC- vagy  $C_{max}$ -értékeket. Az apixaban étkezés alatt vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Az apixaban napi 10 mg-ig növekvő, szájon át történő adagolás mellett a dózissal arányos, lineáris farmakokinetikát mutat. A 25 mg-os vagy annál nagyobb adagokban az apixaban az oldódás által korlátozott felszívódást mutat, csökkent biohasznosulással. Az apixaban-expozíciós paraméterek alacsony, illetve közepes mértékű variabilitást mutatnak, amit az egyéni belüli variabilitás kb. 20%-os variációs együtthatója, míg az egyének közötti variabilitás kb. 30%-os variációs együtthatója jelez.

### Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődése emberben hozzávetőlegesen 87%. Megoszlási térfogata ( $V_{ss}$ ) hozzávetőlegesen 21 liter.

### Biotranszformáció és elimináció

Az apixaban több útvonalon keresztül eliminálódik. Emberekben a bejuttatott apixaban dózis mintegy 25%-a volt visszanyerhető metabolitok formájában, melynek nagyobbik hányada a székletből volt visszanyerhető. Az apixaban renális kiválasztódása a teljes clearance körülbelül 27%-át teszi ki. Klinikai vizsgálatok során biliáris, illetve nem klinikai vizsgálatok során közvetlen intesztinális kiválasztódást is megfigyeltek.

Az apixaban teljes clearance-e 3,3 l/óra, felezési ideje körülbelül 12 óra.

A biotranszformáció fő támadáspontjai a 3-oxopiperidinil csoport O-demetilációja és hidroxilációja. Az apixaban főként a CYP3A4/5 enzim útján metabolizálódik, a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 és 2J2 kisebb fokú részvételével. A változatlan formájú apixaban a legfontosabb, gyógyszerrel összefüggő vegyület a humán plazmában, aktív keringő metabolitok jelenléte nélkül. Az apixaban szubsztrátja a transzport fehérjéknek, a P-gp-nek és az emlő carcinoma rezisztencia proteinnek (BCRP).

### Vesekárosodás

A vesekárosodás nem volt hatással az apixaban csúcskoncentrációjára. A vesefunkció kreatinin-clearance-szel mért csökkenésével összefüggő, megnövekedett apixaban-expozíciót figyeltek meg. A normál kreatinin-clearance-ű betegekhez képest az apixaban plazmakoncentrációjának (AUC) növekedése enyhe vesekárosodás (kreatinin-clearance 51-80 ml/perc) esetén 16%-os, közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) esetén 29%-os, súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) esetén pedig 44%-os volt. A vesekárosodás nincs bizonyított hatással az apixaban plazma-koncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitás közti összefüggésre.

### Májkárosodás

Egy vizsgálat során, ami 8, enyhe májkárosodásban szenvedő beteget (Child Pugh A stádium, 5-ös pontszám [n = 6] és 6-os pontszám [n = 2]) és 8, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteget (Child Pugh B stádium, 7-es pontszám [n = 6] és 8-as pontszám [n = 2]) 16, egészséges kontrollszeméllyel hasonlított össze, az egyszeri dózissal 5 mg apixaban farmakokinetikája és farmakodinámiája nem mutatott eltérést a májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Xa faktor-ellenes aktivitás és az INR az egészséges, illetve az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt.

### Idősek

Idős betegeknel (65 év felett) magasabb plazmakoncentrációk fordultak elő, mint a fiatal betegeknel, az átlagos AUC-értékek körülbelül 32%-kal voltak magasabbak.

### Nemek közötti különbségek

A nőknél az apixaban expozíciója 18%-kal magasabb volt, mint férfiaknál.

### Etnikai hovatartozás és rassz

A fázis I vizsgálatok eredményei nem mutattak észrevehető különbséget az apixaban farmakokinetikájában a fehér/kaukázusi, az ázsiai és a feketebőrű/afrikai és amerikai alanyok között. Egy elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett betegek körében végzett populációs farmakokinetikai elemzés eredményei azonosak voltak a fázis I vizsgálat eredményeivel.

### Testtömeg

A 65-85 kg testtömegű betegeknel tapasztalt apixaban-expozícióhoz képest, a 120 kg-nál nagyobb testtömeg körülbelül 30%-kal alacsonyabb, míg az 50 kg-nál kisebb testtömeg körülbelül 30%-kal magasabb expozíciót eredményezett.

### A farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Az apixaban plazmakoncentrációja és különböző farmakodinámiás (FD) végpontok (Xa faktor-ellenes aktivitás, INR, PI, aPTI) farmakokinetikai/farmakodinámiás (FK/FD) összefüggéseit széles tartományt felölelő adagok (0,5-50 mg) beadását követően vizsgálták. Az apixaban plazmakoncentrációja és a Xa faktor-ellenes aktivitása közötti kapcsolat legjobban egy lineáris modellel írható le. Az elektív csípő- és térdprotézis műtéteken átesett, apixabannal kezelt betegeknel észlelt FK/FD összefüggés az egészséges alanyoknál tapasztaltnal azonos volt.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó preklinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Apixabannal kezelt vemhes patkányok nőtény utódai csökkent párzási hajlandóságot és fertilitást mutattak. Ezek a hatások minimálisak voltak, és csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt jelentősebb hatások az apixaban véralvadásgátlási paraméterekre gyakorolt farmakodinámiás hatásával voltak összefüggésben. A toxicitási vizsgálatokban a vérzési hajlam nem változott, vagy csak kis mértékben növekedett. Mivel ez a nem klinikai vizsgálatokhoz használt fajok emberekhez képest kisebb fokú érzékenységgel magyarázható, ezt az eredményt az emberekre történő extrapolálásakor óvatosan kell interpretálni.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

vízmentes laktóz  
mikrokristályos cellulóz (E460)  
kroszkarmellóz-nátrium  
nátrium-lauril-szulfát  
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat:

laktóz-monohidrát  
hipromellóz (E464)  
titán-dioxid (E171)  
triacetin (E1518)  
sárga vas-oxid (E172)

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10 filmtablettát tartalmazó alumínium-PVC/PVdC buboréksomagolás. 10, 20 és 60 filmtablettát tartalmazó doboz.

60 × 1 filmtablettát vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó alumínium-PVC/PVdC adagonként perforált buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT FELTÉTELEK**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**

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

**B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A Forgalom Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalom Hozatali Engedély Modul 1.8.1.-ben foglaltaknak, hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési Terv

A Forgalom Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatokat elvégzi, és további, a biztonságos gyógyszeralkalmazásra irányuló lépéseket tesz, melyek összhangban vannak a Forgalom Hozatali Engedély Kockázatkezelési Terv (RMP) Modul 1.8.2.- 6.0 verziójában foglaltakkal és bármely ezt követő Kockázatkezelési Tervet érintő, a CHMP egyetértésével történő adatfrissítéssel.

A CHMP Irányelv humán gyógyszeralkalmazásokra vonatkozó Kockázatkezelési Rendszere alapján a soronkövetkező PSUR (Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentés) benyújtásával egyidőben bármely, adatai tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv is benyújtandó.

Az adatok tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az aktuálisan elfogadott Biztonságossági Előírásra, Farmakovigilancia Tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységre.
- A biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények merülnek fel; ezen eredményeknek 60 napon belül elérhetőeknek kell lenniük.
- Az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

ELIQUIS 2,5 mg filmtabletta  
apixaban

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

2,5 mg apixaban filmtablettánként

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. A további információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

10 db filmtabletta  
20 db filmtabletta  
60 db filmtabletta  
60 × 1 db filmtabletta  
100 × 1 db filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ELIQUIS 2,5 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

ELIQUIS 2,5 mg filmdoboz  
apixaban

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

### ELIQUIS 2,5 mg filmtabletta apixaban

**Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az ELIQUIS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ELIQUIS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az ELIQUIS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ELIQUIS-t tárolni?
6. További információk

### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ ELIQUIS ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

Az apixaban hatóanyagot tartalmazó ELIQUIS a véralvadásgátló gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a gyógyszer az ún. Xa faktor gátlásán keresztül segíti a vérrögződés megelőzését, ami a véralvadási folyamat egy fontos alkotóeleme.

Csípő vagy térdműtét után Önnél nagyobb lehet annak a veszélye, hogy az alsó végtag vénáiban vérrögök alakuljanak ki. Ez a láb fájdalommal járó vagy fájdalomtalan megdagadásával járhat. Ha egy vérrög a lábából a tüdejébe jut, ott gátolhatja a véráramlást, ami mellkasi fájdalommal járó vagy anélküli légszomjat okozhat. Ez az állapot (tüdőembólia) életveszélyes lehet és azonnali orvosi ellátást igényel.

Az ELIQUIS-t speciálisan felnőtteknél alkalmazzák csípő- vagy térdprotézis műtétet követően, a vérrögződés megelőzésére.

### **2. TUDNIVALÓK AZ ELIQUIS SZEDÉSE ELŐTT**

**Ne szedje az ELIQUIS-t, ha:**

- **allergiás** (túlérzékeny) az apixabanra vagy az ELIQUIS egyéb összetevőjére.
- **erősen vérzik.**
- **májbetegségben** szenved, ami a vérzés fokozott kockázatához vezet (hepatikus koagulopátia).

**Az ELIQUIS fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

**Tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt bevinné ezt a gyógyszert, ha fennáll Önnél az alábbi állapotok bármelyike:**

- **a vérzés fokozott kockázata**, például:
  - **véralvadási zavarok**, beleértve a vérlemezék csökkent működését eredményező állapotokat
  - **jelenleg fennálló vagy a közelmúltban kialakult fekély** a gyomorban vagy a bélben,
  - **a szívet érintő fertőzések** (a szívbelhártya baktériumok okozta fertőzése, bakteriális endokarditisz),
  - **a közelmúltban az agyban történt vérzés** (vérzés okozta szélütés, sztrók),
  - **gyógyszerrel nem beállított, nagyon magas vérnyomás,**
  - **agy-, gerinc- vagy szemműtét a közelmúltban,**

- **súlyos vesebetegség vagy ha művesekezelésben részesül,**
- **fennálló vagy korábbi májbetegség esetén**  
Kezelőorvosa a májműködés meghatározására vizsgálatot fog végezni az ELIQUIS szedésének megkezdése előtt. Ez a gyógyszer óvatosan kerül alkalmazásra azoknál a betegeknél, akik a megváltozott májműködés jeleit mutatják.
- **a gerincébe vezetett cső (kanül) esetén vagy ha injekciót** (pl. érzéstelenítés vagy fájdalomcsillapítás céljából) **kapott a gerincoszlopába,** kezelőorvosa tájékoztatni fogja arról, hogy a kanül eltávolítása után legalább 5 óra múlva veheti be az ELIQUIS-t.

### **Gyermekek és serdülők**

Az ELIQUIS gyermekek és 18 év alatti serdülők számára nem javasolt.

### **A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Egyes gyógyszerek fokozhatják, míg mások csökkenthetik az ELIQUIS hatását. Orvosa fogja eldönteni, hogy ezen gyógyszerek szedése mellett kezelje-e Önt ELIQUIS-szel, és hogy az Ön kezelése milyen szoros ellenőrzést igényel.

Az alábbi gyógyszerek fokozhatják az ELIQUIS hatását és növelhetik a nem kívánt vérzés kockázatát:

- **gombás fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek** (ketokonazol, stb.),
- **HIV/AIDS kezelésére alkalmazott egyes vírusellenes szerek** (pl. ritonavir),
- egyéb, **véralvadásgátló gyógyszerek** (pl. enoxaparin, stb.),
- **gyulladáscsökkentő** vagy **fájdalomcsillapító** gyógyszerek (pl. aszpirin vagy naproxén),
- **magas vérnyomásra vagy szívproblémákra szedett gyógyszerek** (pl. diltiazem).

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az ELIQUIS vérrögképződést gátló hatását:

- **epilepszia kezelésére vagy görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek** (pl. fenitoin, stb.),
- **orbáncfű** (depresszió kezelésére használt gyógynövény tartalmú készítmény),
- **tuberkulózis vagy egyéb fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek** (pl. rifampicin).

### **Az ELIQUIS egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal**

Az ELIQUIS étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

### **Terhesség és szoptatás**

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az ELIQUIS terhességre és a még meg nem született gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön terhes, nem szedheti az ELIQUIS-t. Ha Ön az ELIQUIS szedése során teherbe esik, **azonnal tájékoztassa erről orvosát.**

Nem ismert, hogy az ELIQUIS kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mielőtt szoptatás alatt elkezdené szedni az ELIQUIS-t, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, akik tanácsot adnak a szoptatás felfüggesztését, illetve az ELIQUIS szedésének megkezdést/abbahagyását illetően.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem mutatták ki, hogy az ELIQUIS rontja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

### **Fontos információk az ELIQUIS egyes összetevőiről**



**A tabletták laktózt (a cukor egy típusát) tartalmaz.** Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

### **3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ ELIQUIS-T?**

Az ELIQUIS-t mindig pontosan az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Adagolás**

**A készítmény szokásos adagja naponta kétszer egy tablettá, például egy reggel és egy este.** A tablettát lehetőleg minden nap azonos időpontban vegye be, hogy könnyebben eszébe jusson.

Az első tablettát 12-24 órával a műtétet követően kell bevennie.

A tablettát kevés vízzel nyelje le.

Naponta kétszer egy tablettát kell bevennie, minden nap, mindaddig, amíg orvosa ezt előírja Önnek.

#### **A kezelés időtartama**

Ha nagyobb **csípőműtét**e volt, a tablettákat rendszerint 32 - 38 napon át fogja szedni.

Ha nagyobb **térdműtét**e volt, a tablettákat rendszerint 10 - 14 napig fogja szedni.

#### **Ha az előírtnál több ELIQUIS-t vett be:**

**Azonnal tájékoztassa orvosát,** ha az előírtnál nagyobb adag ELIQUIS-t vett be! Vigye magával a gyógyszer dobozát akkor is, ha abban nem maradt tablettá!

Ha a javasoltnál több ELIQUIS-t vett be, akkor nagyobb lehet Önnél a vérzés kockázata. Vérzés esetén sebészeti beavatkozásra vagy vérátömlesztésre lehet szükség.

#### **Ha elfelejtette bevenni az ELIQUIS-t:**

- Vegye be a tablettát, amint eszébe jut,
  - a következő ELIQUIS tablettát vegye be a szokásos időpontban,
  - majd folytassa a tabletták szedését a korábbiak szerint.

**Ha nem biztos benne, mit kell tennie, vagy egynél több adagot hagyott ki,** kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az ELIQUIS szedését**

Ne hagyja abba az ELIQUIS szedését anélkül, hogy előtte ezt orvosával megbeszélné, mert a kezelés túl korai abbahagyása a vérrögképződés kockázatának fokozódását eredményezheti.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden gyógyszer, így az ELIQUIS is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az ELIQUIS vérzést okozhat, mely akár életet veszélyeztető is lehet. Előfordulhat, hogy a vérzés nem nyilvánvaló, ami vérszegénység (alacsony vörsejtszám, mely fáradtságot, sápadtságot okoz) kialakulásához vezethet.

A lehetséges mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő:

- nagyon gyakori: 10 beteg közül 1-nél több beteget érint
- gyakori: 100 beteg közül 1-10 beteget érint,
- nem gyakori: 1000 beteg közül 1-10 beteget érint,
- ritka: 10 000 beteg közül 1-10 beteget érint,
- nagyon ritka: 10 000 beteg közül 1-nél kevesebb beteget érint.

### **Gyakori mellékhatások**

- vérszegénység, mely fáradtságot, sápadtságot okozhat,
- vérzések, köztük:
  - vér a vizeletben (mely rózsaszínre vagy pirosra színezi a vizeletet),
  - véraláfutások és duzzanatok,
  - hüvelyi vérzés,
- hányinger.

### **Nem gyakori mellékhatások**

- csökkent vérlemezkeszám a vérben (mely befolyásolhatja a vérrögképződést),
- vérzések, köztük:
  - műtét után fellépő vérzés, különösen véraláfutás és duzzanatok, vér vagy folyadék szivárgása a műtéti sebből/metszésből (váladékozó seb),
  - vérzés a gyomorban vagy a belekben, vagy vér a székletben,
  - a laboratóriumi vizsgálat során kimutatható vér a vizeletben,
  - orrvérzés,
- alacsony vérnyomás, mely ájulással, felgyorsult szívveréssel járhat,
- a vérvizsgálatok a következőket jelezhetik:
  - kóros májfunkciós vizsgálati eredmények,
  - bizonyos májenzimek szintjének emelkedése,
  - a vörösvértestek szétesése következtében keletkező bilirubin szintjének emelkedése, ami a bőr és a szemek sárgaságát okozhatja.

### **Ritka mellékhatások**

- allergiás reakciók (túlérzékenység), mely az arc, ajkak, száj, nyelv és/vagy a torok megdagadását és légzési nehézséget okozhat. **Azonnal forduljon orvoshoz**, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja.
- vérzések:
  - az izomban,
  - a szemekben,
  - a fogínyból, köhögés utáni véres köpet,
  - a végbélből.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

## **5. HOGYAN KELL AZ ELIQUIS-T TÁROLNI?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne szedje az ELIQUIS-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelemné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Mit tartalmaz az ELIQUIS?

- A készítmény hatóanyaga az apixaban. 2,5 mg apixaban tablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - Tablettamag: **vízmentes laktóz**, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát (E470b).
  - Filmbevonat: **laktóz-monohidrát**, hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172).

### Milyen az ELIQUIS készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Sárga, kerek, egyik oldalán „893”, másik oldalán „2½” jelzéssel ellátott filmtabletta.

10 db, 20 db vagy 60 db filmtabletta dobozban lévő buborékcsoomagolásban.

Kórházi felhasználásra dobozonként 60 db és 100 db filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsoomagolás is elérhető. Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### A gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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.  
Тел.: + 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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**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: + 370 5 2790 762

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.