

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 2,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 2,5 mg tabletki powlekana zawiera 51,43 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA – ang. transient ischaemic attack); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żylnych chorobach zakrzepowo - zatorowych (ŻChZZ): po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, 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.

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf)

Zalecana dawka produktu Eliquis to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Zmniejszenie dawki

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$), zalecana dawka produktu Eliquis wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Pominięcie dawki

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

Zmiana leczenia

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

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt Eliquis

U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na produkt Eliquis należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu Eliquis, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie $< 2,0$.

Zmiana leczenia z produktu Eliquis na VKA

Przy zmianie leczenia pacjentów z produktu Eliquis na VKA należy nadal podawać produkt Eliquis przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania produktu Eliquis i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu Eliquis. Należy kontynuować jednoczesne podawanie produktu Eliquis i VKA do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie $\geq 2,0$.

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).

Zapobieganie ŻChZZ: po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 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 stosując apiksaban należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAF - non-valvular atrial fibrillation)

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

U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg, należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) również należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

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). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eliquis należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

Masa ciała

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAF) - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit "Zmniejszenie dawki" na początku punktu 4.2).

Płeć

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 4.4 i 5.2)

Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAF) - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit "Zmniejszenie dawki" na początku punktu 4.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Eliquis u dzieci i młodzieży 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 wymienioną w punkcie 6.1.
- Klinicznie istotne czynne krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy związane z ryzykiem poważnego krwawienia, takie jak występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyka, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przetyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UHF), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, itp.), z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia z tych leków na apiksaban lub z apiksabanu na te leki (patrz punkt 4.2) oraz sytuacji,

gdy UHF jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta.

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. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie produktu Eliquis (patrz punkt 4.8 i 4.9).

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 nagły zabieg chirurgiczny (patrz punkt 5.1).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie produktu Eliquis z lekami przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy.

Po zabiegach chirurgicznych nie zaleca się stosowania innych inhibitorów agregacji płytek krwi jednocześnie z produktem Eliquis (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym stosowanie pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej należy przeprowadzić szczegółową ocenę potencjalnych korzyści w kontekście możliwych zagrożeń przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i produktu Eliquis.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zwiększało ryzyko poważnego krwawienia podczas stosowania apiksabanu z 1,8% w skali roku do 3,4% w skali roku, jak też zwiększało ryzyko krwawienia podczas stosowania warfaryny z 2,7% do 4,6% w skali roku. W tym badaniu klinicznym jedynie ograniczona liczba pacjentów (2,1%) stosowała równocześnie podwójną terapię przeciwplatekową.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka po ostrym zespole wieńcowym, u których występowało wiele chorób współistniejących dotyczących serca oraz innych układów i którzy otrzymywali ASA lub skojarzenie ASA z kłopidogrelem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia spełniającego kryteria ISTH (Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy) wśród pacjentów otrzymujących apiksaban (5,13% w skali roku) w porównaniu z placebo (2,04% w skali roku).

Stosowanie produktów trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego

Doświadczenia ze stosowaniem produktów trombolitycznych w celu leczenia ostrego udaru niedokrwinnego u pacjentów otrzymujących apiksaban są bardzo ograniczone.

Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne

Produkt Eliquis należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym umiarkowanym lub wysokim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości krwawienia istotnego klinicznie lub w których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne.

Produkt Eliquis należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym niskim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji bądź będzie łatwe do opanowania.

Jeżeli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, wówczas należy zachować ostrożność i brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Stosowanie apiksabanu należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę.

Tymczasowe przerwanie stosowania leku

Odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym także produktu Eliquis, z powodu aktywnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na podwyższone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania produktu Eliquis z dowolnego powodu, leczenie należy wznowić możliwie jak najszybciej.

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 krwiaka 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.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak dotychczasowego doświadczenia klinicznego związanego 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 punkty 4.2 i 5.2).

Zapobieganie ŻChZZ: po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 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 (ASA) należy u tych pacjentów stosować z zachowaniem ostrożności z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF)

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) również należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Eliquis z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, 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 x GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5$ x GGN, zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym produkt Eliquis należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eliquis należy wykonać badania czynności wątroby.

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, fenobarbitalem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o $\sim 50\%$. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano zmniejszoną skuteczność oraz zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 oraz P-gp w porównaniu do stosowania apiksabanu w monoterapii. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 i P-gp jednocześnie z produktem Eliquis (patrz punkt 4.5).

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 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).

Substancje czynne, których nie są uważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. diltiazem, naproksen, amiodaron, werapamil, chinidyna), mogą w pewnym stopniu zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu.

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, inhibitory agregacji płytek krwi i NLPZ

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych po jednoczesnym podawaniu apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 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 ASA 162 mg raz na dobę w badaniach fazy 1, nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia, dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wyników badań krzepnięcia (PT, INR i APTT) było spójne z działaniem apiksabanu stosowanego w monoterapii.

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 przeciwplatek 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, ASA oraz kłopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu Eliquis i leków związanych z poważnymi krwawieniami, takich jak: leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tienopirydyny (np. kłopidogrel), dipirydamol, dekstran i sulfinpirazon.

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 stwierdzanego 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 μM 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.

Naproksen: 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.

Węgiel aktywowany

Podanie węgla aktywowanego zmniejsza ekspozycję na apiksaban (patrz punkt 4.9).

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 podawano apiksaban, nie wykazały wpływu produktu na płodność (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

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo apiksabanu sprawdzano u 5924 pacjentów w badaniach dotyczących zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz u 11 886 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF), przy średniej całkowitej ekspozycji przez 20 dni oraz 1,7 lat, odpowiednio.

W badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Częstymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość, krwawienie, wylew podskórny i nudności.

W dwóch badaniach fazy III dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków działania niepożądane wystąpiły u 24,4% pacjentów (w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną) oraz u 9,6% pacjentów (w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym) otrzymujących apiksaban dwa razy na dobę (w dawce 5 mg lub 2,5 mg).

Częstymi działaniami niepożądanymi apiksabanu były: krwawienie z nosa, wylew podskórny, krwimocz, krwiak, krwotok w obrębie oka i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 5.1).

W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbyticy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania poważnych krwawień wewnętrznych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

Tabela działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane pogrupowane według działów klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych), zarówno dla zapobiegania ŻChZZ, jak i niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF).

<u>Działanie niepożądane</u>	<u>Zapobieganie ŻChZZ</u>	<u>Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAF)</u>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
Niedokrwistość (w tym niedokrwistość pooperacyjna i pokrwotoczna oraz odpowiednie parametry laboratoryjne)	Często	–
Małopłytkowość (w tym zmniejszenie liczby płytek krwi)	Niezbyt często	–
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Nadwrażliwość (w tym wysypka, reakcja anafilaktyczna i obrzęk alergiczny)	–	Niezbyt często
Nadwrażliwość	Rzadko	–
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Krwotok śródmózgowy, inne krwawienie wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzrdzeniowe (w tym krwiak podtwardówkowy, krwotok podpajęczynówkowy i krwiak rdzeniowy)	–	Niezbyt często
<i>Zaburzenia oka</i>		
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	–	Często
Krwawienie do oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Rzadko	–
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Krwawienie (w tym krwiak i krwawienie z pochwy i cewki moczowej)	Często	–
Inne krwawienie, krwiak	–	Często
Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)	Niezbyt często	–
Krwawienie wewnątrzbrzuszne	–	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Często
Krwioplucie	Rzadko	–
Krwawienie w obrębie układu oddechowego (w tym krwawienie do pęcherzyków płucnych, krtani lub gardła)	–	Rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Nudności	Często	–
Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawe wymioty i smoliste stolce), krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	–	Często
Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawe wymioty i smoliste stolce), krwawe stolce	Niezbyt często	–
Krwawienie z żyłaków odbytu, krwawe stolce, krwawienie z jamy ustnej	–	Niezbyt często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Rzadko	–
Krwawienie zaotrzewnowe	–	Rzadko
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Zwiększenie aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i	Niezbyt często	–

<u>Działanie niepożądane</u>	<u>Zapobieganie ŻChZZ</u>	<u>Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAF)</u>
nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, 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	Rzadko	–
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		
Krwiomocz	–	Często
Krwiomocz (w tym odpowiednie parametry laboratoryjne)	Niezbyt często	–
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	–	Niezbyt często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Krwawienie w miejscu podania leku	–	Niezbyt często
<i>Badania diagnostyczne</i>		
Dodatni wynik badania na krew utajoną	–	Niezbyt często
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		
Wylew podskórny	Często	Często
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 śródooperacyjne	Niezbyt często	–
Krwawienie urazowe, krwawienie pooperacyjne, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek	–	Niezbyt często

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) nie wywierał klinicznie istotnych działań niepożądanych.

U zdrowych osób podanie węgla aktywowanego 2 i 6 godzin po spożyciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszało średnią wartość AUC apiksabanu o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na wartość C_{max} . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny oraz 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywowany odpowiednio 2 i

6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Zatem podanie węgla aktywowanego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

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 nieprzydzielona}, kod ATC: **B01AF02**

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). Stwierdzone 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.

U pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę po operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego 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.

U pacjentów z migotaniem przedsionków przewidywane maksymalne i minimalne zahamowanie czynności czynnika krzepnięcia Xa w stanie stacjonarnym po zastosowaniu apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę odpowiada poziomowi odpowiednio 2,55 j.m./ml (5./95. percentyl: 1,36-4,79 j.m./ml) i 1,54 j.m./ml (5./95. percentyl: 0,61–3,43 j.m./ml). U pacjentów z migotaniem

przedsionków, którzy spełnią kryteria zredukowania dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, przewidywane maksymalne i minimalne wartości zahamowania czynności czynnika krzepnięcia Xa odpowiadają poziomowi odpowiednio 1,84 j.m./ml (5./95. percentyl: 1,02–3,29 j.m./ml) i 1,18 j.m./ml (5./95. percentyl: 0,51–2,42 j.m./ml).

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

Zapobieganie ŻChZZ: po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

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 znamienne 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)		
	Apiksaban 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę	Enoksaparyna 40 mg podskórną, raz na dobę	Wartość p	Apiksaban 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę	Enoksapary na 40 mg podskórną raz na dobę	Wartość p
Dawka						
Czas trwania leczenia	35 ± 3 dni	35 ± 3 dni		12 ± 2 dni	12 ± 2 dni	

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 podskórną, raz na dobę 35 ± 3 dni	Apiksaban 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę 12 ± 2 dni	Enoksaparyna 40 mg podskórną, 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.

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF)

Łącznie 23 799 pacjentów przydzielono losowo do grup leczenia w ramach programu badań klinicznych (ARISTOTLE: porównanie apiksabanu z warfaryną, AVERROES: porównanie apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym), w tym 11 927 pacjentów do grup otrzymujących apiksaban. Celem tego programu badań było wykazanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z jednym lub więcej dodatkowych czynników ryzyka, takich jak:

- przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA)
- wiek \geq 75 lat
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca
- objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II).

BADANIE ARISTOTLE

W badaniu ARISTOTLE zrandomizowano łącznie 18 201 pacjentów do grupy podwójnie zaślepionego leczenia apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (bądź 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów [4,7%], patrz punkt 4.2) lub warfaryną (docelowy zakres INR: 2,0-3,0); pacjenci otrzymywali badany lek średnio przez 20 miesięcy.

Średni wiek pacjentów wynosił 69,1 lat, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,1, a u 18,9% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz tabela 4) w porównaniu z warfaryną.

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N=9120 n (%/rok)	Warfaryna N=9081 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
Udar mózgu lub zatorowość systemowa	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Udar mózgu				
niedokrwienny lub nieokreślony	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
krwotoczny	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Zatorowość systemowa	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Wśród pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia warfaryną mediana wartości procentowej czasu w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2–3) wynosiła 66%.

W grupie apiksabanu zaobserwowano redukcję częstości występowania udarów i zatorowości systemowej w porównaniu z warfaryną przy różnych poziomach TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartyle wartości TTR w danym ośrodku współczynnik ryzyka dla apiksabanu w porównaniu z warfaryną wynosił 0,73 (95% CI: 0,38; 1,40).

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, jakimi były poważne krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny, przetestowano z zastosowaniem określonej z góry hierarchicznej strategii testowania w celu kontrolowania ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu. Wykazano również statystycznie istotną przewagę w obu kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, którymi były poważne krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny (patrz tabela 5). W przypadku częstszego monitorowania INR zaobserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze.

Tabela 5: Drugorzędowe punkty końcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9088 n (%/rok)	Warfaryna N = 9052 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia związane z krwawieniem				
Poważne*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Śmiertelne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Wewnątrz- czaszkowe	52 (0,33)	122 (0,80)		
Poważne + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Wszystkie	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Inne punkty końcowe				
Zgon z dowolnej przyczyny	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Zawał mięśnia sercowego	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu ARISTOTLE wynosił 1,8% w grupie apiksabanu oraz 2,6% w grupie warfaryny.

Wyniki oceny skuteczności w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z podstawowymi wynikami dotyczącymi skuteczności uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) wynosiła 0,76% w skali roku po zastosowaniu apiksabanu oraz 0,86% w skali roku po zastosowaniu warfaryny.

Wyniki dotyczące występowania poważnych krwawień w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z wynikami uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

BADANIE AVERROES

W badaniu AVERROES uczestniczyło łącznie 5598 pacjentów uznanych za nieodpowiednich kandydatów do zastosowania VKA przez badaczy; pacjentom tym przydzielono losowo leczenie z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę (lub 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów [6,4%], patrz punkt 4.2) lub leczenie z zastosowaniem ASA. ASA podawano w pojedynczej dawce dobowej 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) lub 324 mg (6,6%), według uznania badacza. Pacjenci otrzymywali badany lek średnio przez 14 miesięcy. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 roku, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,0, a u 13,6% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

Typowe przyczyny niezakwalifikowania do terapii VKA w badaniu AVERROES obejmowały brak możliwości lub niskie prawdopodobieństwo wykonywania oznaczeń wskaźnika INR w wymaganych odstępach czasu (42,6%), odmowę przyjmowania preparatów VKA ze strony pacjenta (37,4%), wynik CHADS₂ = 1 i niezalecenie VKA przez lekarza (21,3%), ryzyko niestosowania się przez pacjenta do instrukcji przyjmowania leku VKA (15,0%) oraz istniejące lub przewidywane trudności w kontaktowaniu się z pacjentem w przypadku konieczności pilnej zmiany dawki (11,7%).

Badanie AVERROES przerwano przedterminowo w wyniku zalecenia niezależnej Komisji Monitorowania Danych, ze względu na uzyskanie wyraźnych dowodów na redukcję częstości występowania udarów mózgu i zatorowości systemowej przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu AVERROES wynosił 1,5% w grupie apiksabanu oraz 1,3% w grupie kwasu acetylosalicylowego (ASA).

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu, niedokrwiennemu lub nieokreślonymu) lub zatorowości systemowej (patrz tabela 6) w porównaniu z ASA.

Tabela 6: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2807 n (%/rok)	ASA N = 2791 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
Udar mózgu lub zatorowość systemowa*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Udar mózgu				
niedokrwienny lub nieokreślony	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
krwotoczny	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Zatorowość systemowa	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Udar mózgu, zatorowość systemowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych* [†]	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Zawał mięśnia sercowego	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Zgon z przyczyn naczyniowych	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Zgon z dowolnej przyczyny [†]	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Oszacowane z zastosowaniem strategii testów sekwencyjnych w celu kontroli ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu.

[†] Drugorzędowy punkt końcowy.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą apiksabanu i grupą ASA (patrz tabela 7.).

Tabela 7: Zdarzenia związane z krwawieniem u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2798 n (%/rok)	ASA N = 2780 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Poważne*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Ze skutkiem śmiertelnym, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Wewnątrzczaszkowe, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Poważne + CRNM	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Wszystkie	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

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 żyłnej 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 ograniczone 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 bezpośrednie 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-oksopiperidynyloвого. 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 klirensiem 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%, nie obserwowano różnicy w wartości C_{max} .

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 były zasadniczo 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 była zgodna z zależnością stwierdzaną u zdrowych osób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane podczas konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na płodność i rozwój zarodkowo-płodowy oraz toksyczności u dzieci i młodzieży, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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. Pudełka tekturowe zawierają 10, 20, 60 oraz 168 tabletek powlekanych.

Perforowane, podzielne na dawki pojedyncze blistry Al-PVC/PVdC zawierające 60x1 lub 100x1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości 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

EU/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/00X

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 maj 2011

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5,0 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 5 mg tabletki powlekana zawiera 102,86 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Różowe, owalne tabletki, z wytłoczonym napisem „894” po jednej stronie i „5” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (TIA - ang. transient ischaemic attack); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Eliquis to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Zmniejszenie dawki

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l), zalecana dawka produktu Eliquis wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Pominięcie dawki

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

Zmiana leczenia

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

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na produkt Eliquis

U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na produkt Eliquis należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie produktu Eliquis, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie $< 2,0$.

Zmiana leczenia z produktu Eliquis na VKA

Przy zmianie leczenia pacjentów z produktu Eliquis na VKA należy nadal podawać produkt Eliquis przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania produktu Eliquis i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki produktu Eliquis. Należy kontynuować jednoczesne podawanie produktu Eliquis i VKA do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie $\geq 2,0$.

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).

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

U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl ($133 \mu\text{mol/l}$) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg, należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) również należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

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 punkty 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). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eliquis należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

Masa ciała

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit "Zmniejszenie dawki" na początku punktu 4.2).

Płeć

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki (patrz akapit "Zmniejszenie dawki" na początku punktu 4.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Eliquis należy przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Klinicznie istotne czynne krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy związane z ryzykiem poważnego krwawienia, takie jak występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przetyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UHF), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, itp.), z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia z tych leków na apiksaban lub z apiksabanu na te leki (patrz punkt 4.2) oraz sytuacji, gdy UHF jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta.

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. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie produktu Eliquis (patrz punkt 4.8 i 4.9).

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 nagły zabieg chirurgiczny (patrz punkt 5.1).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie produktu Eliquis z lekami przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy.

Po zabiegach chirurgicznych nie zaleca się stosowania innych inhibitorów agregacji płytek krwi jednocześnie z produktem Eliquis (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym stosowanie pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej należy przeprowadzić szczegółową ocenę potencjalnych korzyści w kontekście możliwych zagrożeń przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i produktu Eliquis.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zwiększało ryzyko poważnego krwawienia podczas stosowania apiksabanu z 1,8% w skali roku do 3,4% w skali roku, jak też zwiększało ryzyko krwawienia podczas

stosowania warfaryny z 2,7% do 4,6% w skali roku. W tym badaniu klinicznym jedynie ograniczona liczba pacjentów (2,1%) stosowała równocześnie podwójną terapię przeciwplatekową.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka po ostrym zespole wieńcowym, u których występowało wiele chorób współistniejących dotyczących serca oraz innych układów i którzy otrzymywali ASA lub skojarzenie ASA z kłopidogrelem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia spełniającego kryteria ISTH (Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy) wśród pacjentów otrzymujących apiksaban (5,13% w skali roku) w porównaniu z placebo (2,04% w skali roku).

Stosowanie produktów trombolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwienego

Doświadczenia ze stosowaniem produktów trombolitycznych w celu leczenia ostrego udaru niedokrwienego u pacjentów otrzymujących apiksaban są bardzo ograniczone.

Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne

Produkt Eliquis należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym umiarkowanym lub wysokim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości krwawienia istotnego klinicznie lub w których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne.

Produkt Eliquis należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym niskim ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji bądź będzie łatwe do opanowania.

Jeżeli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, wówczas należy zachować ostrożność i brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Stosowanie apiksabanu należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę.

Tymczasowe przerwanie stosowania leku

Odstawienie leków przeciwzakrzepowych, w tym także produktu Eliquis, z powodu aktywnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na podwyższone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania produktu Eliquis z dowolnego powodu, leczenie należy wznowić możliwie jak najszybciej.

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 4.2 i 5.2).

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

U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) również należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Eliquis z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów w podeszłym wieku, 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 x GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5$ x GGN, zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym produkt Eliquis należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eliquis należy wykonać badania czynności wątroby.

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, itrakonazol, 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. ryfampiciną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o ~50%. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano zmniejszoną skuteczność oraz zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 oraz P-gp w porównaniu do stosowania apiksabanu w monoterapii. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 i P-gp jednocześnie z produktem Eliquis (patrz punkt 4.5).

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 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,

itakonazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem) (patrz punkt 4.4).

Substancje czynne, których nie są uważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. diltiazem, naproksen, amiodaron, werapamil, chinidyna), mogą w pewnym stopniu zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu. 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, inhibitory agregacji płytek krwi i NLPZ

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych po jednoczesnym podawaniu apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 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 ASA 162 mg raz na dobę w badaniach fazy 1, nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia, dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wyników badań krzepnięcia (PT, INR i APTT) było spójne z działaniem apiksabanu stosowanego w monoterapii.

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, ASA oraz kłopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu Eliquis i leków związanych z poważnymi krwawieniami, takich jak: leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tienopirydyny (np. kłopidogrel), dipirydamol, dekstran i sulfpirazon.

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 stwierdzanego 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.

Naproksen: 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.

Węgiel aktywowany

Podanie węgla aktywowanego zmniejsza ekspozycję na apiksaban (patrz punkt 4.9).

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 podawano apiksaban, nie wykazały wpływu produktu na płodność (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

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo apiksabanu sprawdzano u 11 886 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF), przy średniej całkowitej ekspozycji 1,7 lat.

W dwóch badaniach fazy III dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków działania niepożądane wystąpiły u 24,4% pacjentów (w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną) oraz u 9,6% pacjentów (w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym) otrzymujących apiksaban dwa razy na dobę (w dawce 5 mg lub 2,5 mg).

Częstymi działaniami niepożądanymi apiksabanu były: krwawienie z nosa, wylew podskórny, krwimocz, krwiak, krwotok w obrębie oka i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 5.1).

W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania poważnych krwawień wewnętrznych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

Tabela działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane pogrupowane według działów klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<u>Działanie niepożądane</u>	<u>Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAF)</u>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Nadwrażliwość (w tym wysypka, reakcja anafilaktyczna i obrzęk alergiczny)	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Krwotok śródmózgowy, inne krwawienie wewnętrzne lub wewnątrzrdzeniowe (w tym krwiak podtwardówkowy, krwotok podpajęczynówkowy i krwiak rdzeniowy)	Niezbyt często
<i>Zaburzenia oka</i>	
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Często
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Inne krwawienie, krwiak	Często
Krwawienie wewnętrzne	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Krwawienie z nosa	Często
Krwawienie w obrębie układu oddechowego (w tym krwawienie do pęcherzyków płucnych, krtani lub gardła)	Rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawe	Często

<u>Działanie niepożądane</u>	<u>Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAF)</u>
wymioty i smoliste stolce), krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	
Krwawienie z żyłaków odbytu, krwawe stolce, krwawienie z jamy ustnej	Niezbyt często
Krwawienie zaotrzewnowe	Rzadko
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Krwiomocz	Często
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	Niezbyt często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Krwawienie w miejscu podania leku	Niezbyt często
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Dodatni wynik badania na krew utajoną	Niezbyt często
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
Wylew podskórny	Często
Krwawienie urazowe, krwawienie pooperacyjne, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek	Niezbyt często

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) nie wywierał klinicznie istotnych działań niepożądanych.

U zdrowych osób podanie węgla aktywowanego 2 i 6 godzin po spożyciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszało średnią wartość AUC apiksabanu o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na wartość C_{max} . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny oraz 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywowany odpowiednio 2 i 6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Zatem podanie węgla aktywowanego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

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 nieprzydzielona}, kod ATC: B01AF02

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). Stwierdzone 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 chromogenego 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.

U pacjentów z migotaniem przedsionków przewidywane maksymalne i minimalne zahamowanie czynności czynnika krzepnięcia Xa w stanie stacjonarnym po zastosowaniu apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę odpowiada poziomowi odpowiednio 2,55 j.m./ml (5./95. percentyl: 1,36–4,79 j.m./ml) i 1,54 j.m./ml (5./95. percentyl: 0,61–3,43 j.m./ml). U pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy spełnią kryteria zredukowania dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, przewidywane maksymalne i minimalne wartości zahamowania czynności czynnika krzepnięcia Xa odpowiadają poziomowi odpowiednio 1,84 j.m./ml (5./95. percentyl: 1,02–3,29 j.m./ml) i 1,18 j.m./ml (5./95. percentyl: 0,51–2,42 j.m./ml).

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

Łącznie 23 799 pacjentów przydzielono losowo do grup leczenia w ramach programu badań klinicznych (ARISTOTLE: porównanie apiksabanu z warfaryną, AVERROES: porównanie apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym), w tym 11 927 pacjentów do grup otrzymujących apiksaban. Celem tego programu badań było wykazanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z jednym lub więcej dodatkowych czynników ryzyka, takich jak:

- przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA)
- wiek ≥ 75 lat
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca
- objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II).

BADANIE ARISTOTLE

W badaniu ARISTOTLE zrandomizowano łącznie 18 201 pacjentów do grupy podwójnie zaślepionego leczenia apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę (bądź 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów [4,7%], patrz punkt 4.2) lub warfaryną (docelowy zakres INR: 2,0-3,0); pacjenci otrzymywali badany lek średnio przez 20 miesięcy.

Średni wiek pacjentów wynosił 69,1 lat, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,1, a u 18,9% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu lub niedokrwiennemu) i zatorowości systemowej (patrz tabela 2) w porównaniu z warfaryną.

Tabela 2: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N=9120 n (%/rok)	Warfaryna N=9081 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
Udar mózgu lub zatorowość systemowa	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Udar mózgu				
niedokrwienny lub nieokreślony	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
krwotoczny	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Zatorowość systemowa	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Wśród pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia warfaryną mediana wartości procentowej czasu w przedziale terapeutycznym (TTR) (INR 2–3) wynosiła 66%.

W grupie apiksabanu zaobserwowano redukcję częstości występowania udarów i zatorowości systemowej w porównaniu z warfaryną przy różnych poziomach TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartylu wartości TTR w danym ośrodku współczynnik ryzyka dla apiksabanu w porównaniu z warfaryną wynosił 0,73 (95% CI: 0,38; 1,40).

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, jakimi były poważne krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny, przetestowano z zastosowaniem określonej z góry hierarchicznej strategii testowania w celu kontrolowania ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu. Wykazano również statystycznie istotną przewagę w obu kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, którymi były poważne krwawienia i zgon z dowolnej przyczyny (patrz tabela 3). W przypadku częstszego monitorowania INR zaobserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze.

Tabela 3: Drugorzędowe punkty końcowe u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE

	Apiksaban N = 9088 n (%/rok)	Warfaryna N = 9052 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia związane z krwawieniem				
Poważne*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Śmiertelne	10 (0,06)	37 (0,24)		
Wewnątrz- czaszkowe	52 (0,33)	122 (0,80)		
Poważne + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Wszystkie	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Inne punkty końcowe				
Zgon z dowolnej przyczyny	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Zawał mięśnia sercowego	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu ARISTOTLE wynosił 1,8% w grupie apiksabanu oraz 2,6% w grupie warfaryny.

Wyniki oceny skuteczności w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z podstawowymi wynikami dotyczącymi skuteczności uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

Częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) wynosiła 0,76% w skali roku po zastosowaniu apiksabanu oraz 0,86% w skali roku po zastosowaniu warfaryny.

Wyniki dotyczące występowania poważnych krwawień w określonych z góry podgrupach, wyróżnionych na podstawie wyniku CHADS₂, wieku, masy ciała, płci, czynności nerek, wcześniejszego udaru lub TIA oraz cukrzycy, były zgodne z wynikami uzyskanymi dla całej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu.

BADANIE AVERROES

W badaniu AVERROES uczestniczyło łącznie 5598 pacjentów uznanych za nieodpowiednich kandydatów do zastosowania VKA przez badaczy; pacjentom tym przydzielono losowo leczenie z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę (lub 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów [6,4%], patrz punkt 4.2) lub leczenie z zastosowaniem ASA. ASA podawano w pojedynczej dawce dobowej 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) lub 324 mg (6,6%), według uznania badacza. Pacjenci otrzymywali badany lek średnio przez 14 miesięcy. Średni wiek pacjentów wynosił 69,9 roku, średni wynik oceny CHADS₂ wynosił 2,0, a u 13,6% pacjentów występował udar mózgu lub TIA w wywiadzie.

Typowe przyczyny niezakwalifikowania do terapii VKA w badaniu AVERROES obejmowały brak możliwości lub niskie prawdopodobieństwo wykonywania oznaczeń wskaźnika INR w wymaganych odstępach czasu (42,6%), odmowę przyjmowania preparatów VKA ze strony pacjenta (37,4%), wynik CHADS₂ = 1 i niezalecenie VKA przez lekarza (21,3%), ryzyko niestosowania się przez pacjenta do instrukcji przyjmowania leku VKA (15,0%) oraz istniejące lub przewidywane trudności w kontaktowaniu się z pacjentem w przypadku konieczności pilnej zmiany dawki (11,7%).

Badanie AVERROES przerwano przedterminowo w wyniku zalecenia niezależnej Komisji Monitorowania Danych, ze względu na uzyskanie wyraźnych dowodów na redukcję częstości występowania udarów mózgu i zatorowości systemowej przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Całkowity odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniu AVERROES wynosił 1,5% w grupie apiksabanu oraz 1,3% w grupie kwasu acetylosalicylowego (ASA).

W badaniu tym zaobserwowano statystycznie istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było zapobieganie udarowi (krwotocznemu, niedokrwinnemu lub nieokreślonymu) lub zatorowości systemowej (patrz tabela 4) w porównaniu z ASA.

Tabela 4: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2807 n (%/rok)	ASA N = 2791 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Udar mózgu lub zatorowość systemowa*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Udar mózgu				
niedokrwienno lub nieokreślony	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
krwotoczny	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Zatorowość systemowa	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Udar mózgu, zatorowość systemowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Zawał mięśnia sercowego	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Zgon z przyczyn naczyniowych	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Zgon z dowolnej przyczyny†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

*Oszacowane z zastosowaniem strategii testów sekwencyjnych w celu kontroli ogólnej częstości występowania błędów pierwszego rodzaju w badaniu.

† Drugorzędowy punkt końcowy.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą apiksabanu i grupą ASA (patrz tabela 5).

Tabela 5: Zdarzenia związane z krwawieniem u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu AVERROES

	Apiksaban N = 2798 n (%/rok)	ASA N = 2780 n (%/rok)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Poważne*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Ze skutkiem śmiertelnym, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Wewnątrzczaszkowe, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Poważne + CRNM	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Wszystkie	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

*Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH).

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 żyłnej 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 ograniczone 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 bezpośrednie 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-oksopiperidynyloвого. 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 klirensiem 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%, nie obserwowano różnicy w wartości C_{max} .

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 były zasadniczo 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 była zgodna z zależnością stwierdzaną u zdrowych osób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane podczas konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na płodność i rozwój zarodkowo-płodowy oraz toksyczności u dzieci i młodzieży, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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 czerwony (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. Pudełka tekturowe zawierają 14, 20, 56, 60, 168 oraz 200 tabletek powlekanych.
Perforowane, podzielne na dawki pojedyncze blistry Al-PVC/PVdC zawierające 100x1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości 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

EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X

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 o tym produkcie leczniczym 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 LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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 do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na 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, 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.
- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Podmiot odpowiedzialny dostarczy komplet materiałów edukacyjnych, skierowanych do wszystkich lekarzy, którzy będą przepisywać/stosować u swoich pacjentów produkt Eliquis, przed wprowadzeniem do obrotu produktu z nowym wskazaniem dotyczącym zapobiegania udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym lub czynnikiem ryzyka.

Przygotowanie materiałów edukacyjnych ma na celu zwiększenie świadomości na temat potencjalnego ryzyka krwawienia podczas leczenia produktem Eliquis oraz dostarczenie wytycznych jak postępować w obliczu takiego ryzyka.

Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych oraz sposób ich dostarczenia z właściwymi władzami w danym kraju członkowskim na poziomie narodowym przed ich wysyłką na terenie kraju.

Materiały edukacyjne skierowane do lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla lekarzy
- Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta.

Wytyczne dla lekarzy powinny zawierać następujące kluczowe informacje związane z bezpieczeństwem stosowania:

- Szczegóły na temat populacji narażonej na potencjalne wysokie ryzyko krwawienia
- Zalecenia związane z dostosowaniem dawki w populacjach ryzyka, w tym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby
- Wytyczne dotyczące zmiany leczenia z produktu Eliquis oraz na produkt Eliquis
- Wytyczne dotyczące zabiegów chirurgicznych lub innych zabiegów inwazyjnych oraz tymczasowego przerwania stosowania leku
- Postępowanie po przedawkowaniu i w przypadku krwotoku
- Zastosowanie testów koagulacji i ich interpretacja
- Informację, iż wszyscy pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta oraz powinni otrzymać poradę w zakresie:
 - Oznak lub objawów krwawień oraz w jakich przypadkach zgłaszać się do pracowników ochrony zdrowia
 - Ważności przestrzegania zalecanej terapii
 - Konieczności przynoszenia ze sobą Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta na każdą wizytę
 - Potrzeby informowania pracowników ochrony zdrowia, że pacjent przyjmuje produkt Eliquis, w przypadku planowanego jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnego.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe informacje związane z bezpieczeństwem:

- Objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawień oraz w jakich przypadkach należy zgłaszać się do pracowników ochrony zdrowia
- Znaczenie przestrzegania zalecanej terapii
- Konieczność przynoszenia ze sobą Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta na każdą wizytę
- Potrzebę informowania pracowników ochrony zdrowia, że pacjent przyjmuje produkt Eliquis, w przypadku planowanego jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 2,5 mg tabletki powlekane
apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki 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 tabletek powlekanych
100 x1 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/11/691/001
EU/1/11/691/002
EU/1/11/691/003
EU/1/11/691/004
EU/1/11/691/005
EU/1/11/691/00X

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

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

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

słonko jako symbol
księżyc jako symbol

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

Eliquis 5 mg tabletki powlekane
apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg apiksabanu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje można znaleźć w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
200 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X
EU/1/11/691/00X

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 5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 5 mg tabletki powlekane
apiksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 5 mg tabletki powlekane
apiksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

słonko jako symbol
księżyc jako symbol

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eliquis 2,5 mg tabletki powlekane apiksaban

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

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

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. Zawartość opakowania i 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.

Eliquis jest stosowany u dorosłych:

- w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi (zakrzepica żył głębokich) po operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. 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.
- w zapobieganiu powstawania zakrzepu krwi w sercu u pacjentów z nieregularnym rytmem serca (migotaniem przedsionków) i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Zakrzepy krwi mogą odrywać się i przemieszczać do mózgu, co prowadzi do udaru mózgu, bądź do innych narządów, utrudniając dopływ krwi do tych narządów (co określa się także jako zatorowość systemową). Udar mózgu może zagrażać życiu i wymaga natychmiastowej pomocy medycznej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eliquis

Kiedy nie stosować leku Eliquis:

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na apiksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta **występuje nadmierne krwawienie**
- jeśli pacjent ma **chorobę narządu**, która zwiększa ryzyko poważnego krwawienia (takie jak **czynny lub niedawno rozpoznany wrzód** żołądka lub jelita, **niedawno rozpoznane krwawienie do mózgu**)
- jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby**, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia (koagulopatia wątrobowa)

- jeśli pacjent **przyjmuje leki zapobiegające krzepnięciu krwi** (np. warfarynę, rywaroksaban, dabigatran lub heparynę), z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub gdy u pacjenta założono linię dostępu dożylnego lub dotętniczego i heparyna jest podawana przez tę linię w celu utrzymania jej drożności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- **zwiększone ryzyko krwawienia**, na przykład:
 - **zaburzenia przebiegające z krwawieniem**, w tym przypadki skutkujące zmniejszoną aktywnością płytek krwi
 - **bardzo wysokie ciśnienie krwi**, niewyrównane za pomocą leków
- **ciężka choroba nerek lub jeśli pacjent jest dializowany**
- **problem z wątrobą lub przypadki problemów z wątrobą występujące w przeszłości**
Lek Eliquis 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.

W przypadku konieczności poddania się operacji lub zabiegowi, które mogą być związane z krwawieniem, lekarz może poprosić pacjenta o tymczasowe zaprzestanie przyjmowania tego leku na krótki czas. W przypadku braku pewności, czy dany zabieg może być związany z krwawieniem, należy zapytać o to lekarza.

Dzieci i młodzież

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

Inne leki i Eliquis

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

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** (np. 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).
Szczególnie w przypadku, kiedy pacjent ma więcej niż 75 lat i przyjmuje kwas acetylosalicylowy, może być narażony na zwiększone ryzyko niepożądanego krwawienia.
- **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 padaczkę lub napadom drgawkowym** (np. fenytoina i inne)
- **ziele dziurawca** (suplement ziołowy stosowany w depresji)
- **leki stosowane w leczeniu gruźlicy lub innych zakażeń** (np. ryfampicyna).

Ciąża, karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

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, farmaceuty lub pielęgniarki. 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.

Lek Eliquis zawiera laktozę (będącą cukrem).

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed przyjęciem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak przyjmować lek Eliquis

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dawka

Zalecana dawka to jedna tabletką dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletką rano i jedna wieczorem. Zaleca się przyjmowanie tabletek codziennie o tej samej porze, aby uzyskać najlepsze efekty leczenia.

Tabletkę należy połknąć popijając wodą. Lek Eliquis można przyjmować niezależnie od posiłków.

Lek Eliquis należy przyjmować zgodnie z zaleceniami w następujących wskazaniach:

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po operacjach protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę leku Eliquis 2,5 mg dwa razy na dobę.

Pierwszą tabletkę należy przyjąć 12 do 24 godzin po operacji.

Jeżeli pacjent przebył poważną operację **stawu biodrowego**, zazwyczaj będzie przyjmował tabletki przez 32 do 38 dni

Jeżeli pacjent przebył poważną operację **stawu kolanowego**, zazwyczaj będzie przyjmował tabletki przez 10 do 14 dni

Zapobieganie powstawaniu zakrzepu krwi w sercu u pacjentów z nieregularnym rytmem serca (migotaniem przedsionków) i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka.

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę.

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę leku Eliquis **2,5 mg** dwa razy na dobę, jeżeli:

- u pacjenta występują **ciężkie zaburzenia czynności nerek**
- **spełnione są dwa lub więcej spośród następujących warunków:**
 - wyniki badań krwi pacjenta sugerują obniżoną czynność nerek (wartość stężenia kreatyniny w surowicy wynosi 1,5 mg/dl (133 mikromole/l) lub więcej)
 - pacjent jest w wieku 80 lat lub więcej
 - masa ciała pacjenta wynosi 60 kg lub mniej.

Lekarz może zmienić leczenie przeciwzakrzepowe w następujący sposób:

-Zmiana z leku Eliquis na leki przeciwzakrzepowe

Należy przerwać przyjmowanie leku Eliquis. Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi (na przykład heparyną) należy rozpocząć w chwili zaplanowanego przyjęcia następnej tabletki.

- Zmiana z leków przeciwzakrzepowych na lek Eliquis

Należy przerwać przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych. Leczenie lekiem Eliquis należy rozpocząć w chwili zaplanowanego przyjęcia następnej dawki leku przeciwzakrzepowego, a następnie kontynuować jego zwykle przyjmowanie.

-Zmiana z leczenia przeciwzakrzepowego obejmującego antagonistę witaminy K (np. warfarynę) na lek Eliquis

Należy odstawić lek zawierający antagonistę witaminy K. Lekarz musi wykonać badania krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć przyjmowanie leku Eliquis.

-Zmiana z leku Eliquis na leczenie przeciwzakrzepowe obejmujące antagonistę witaminy K (np. warfarynę)

Jeśli lekarz poinformuje pacjenta, że powinien on rozpocząć przyjmowanie leku zawierającego antagonistę witaminy K, wówczas należy w dalszym ciągu stosować lek Eliquis przez co najmniej 2 dni po przyjęciu pierwszej dawki leku zawierającego antagonistę witaminy K. Lekarz musi wykonać badania krwi i poinformować pacjenta, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku Eliquis.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Eliquis

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

Jeżeli pacjent przyjął 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 przyjąć 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, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie przyjmowania leku Eliquis

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lek Eliquis można stosować w dwóch różnych stanach medycznych. Znane działania niepożądane oraz częstość ich występowania w każdym z tych stanów medycznych mogą być różne i są one wymienione osobno poniżej. W obu stanach najczęstszym ogólnym działaniem niepożądanym leku Eliquis jest krwawienie, które może potencjalnie zagrażać życiu i może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku przyjmowania leku Eliquis w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi po operacji stawu biodrowego lub kolanowego.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

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

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

- 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 krwi w stolcu
 - krew w moczu
 - 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 żółtaczecę skóry i oczu.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

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

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku przyjmowania leku Eliquis w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepu krwi w sercu u pacjentów z nieregularnym rytmem serca i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

Krwawienie, w tym:

- do oka
- do żołądka, jelita lub w postaci ciemnej/czarnej krwi w stolcu
- obecność krwi w moczu wykryta w badaniach laboratoryjnych
- z nosa
- z dziąseł
- wylew podskórny i obrzęk.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

Krwawienie, w tym:

- do mózgu lub w obrębie kręgosłupa
 - w jamie ustnej lub krwiopłucie
 - w jamie brzusznej, z odbytnicy lub z pochwy
 - jasna/czerwona krew w stolcu
 - krwawienie występujące po dowolnej operacji, w tym zasinienie i obrzęk, wyciek krwi lub płynu z rany operacyjnej/miejsca nacięcia tkanek (wydzielina z rany) lub w miejscu wstrzyknięcia.
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z wymienionych objawów należy **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

- krwawienie w płucach lub w gardle
- krwawienie do przestrzeni położonej w tylnej części jamy brzusznej.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek Eliquis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Lek ten nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eliquis

Substancją czynną leku jest apiksaban. Każda tabletką zawiera 2,5 mg apiksabanu.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: **laktoza bezwodna**, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian (E 470b).
- Otoczką: **laktoza jednowodna**, hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna, żelaza tlenek żółty (E 172).

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 blisterach znajdujących się w pudełkach tekturowych po 10, 20 i 60 i 168 tabletek powlekanych.
- Dostępne są także blistry podzielne na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 60 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych przeznaczone dla szpitali.

Nie wszystkie wielkości 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

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL S R.O
Tel: + 420 221 016 111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

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

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 6074300

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

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

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Data ostatniej aktualizacji ulotki {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eliquis 5 mg tabletki powlekane apiksaban

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

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

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. Zawartość opakowania i 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.

Eliquis jest stosowany u dorosłych w zapobieganiu powstawania zakrzepu krwi w sercu u pacjentów z nieregularnym rytmem serca (migotaniem przedsionków) i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Zakrzepy krwi mogą odrywać się i przemieszczać do mózgu, co prowadzi do udaru mózgu, bądź do innych narządów, utrudniając dopływ krwi do tych narządów (co określa się także jako zatorowość systemową). Udar mózgu może zagrażać życiu i wymaga natychmiastowej pomocy medycznej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eliquis

Kiedy nie stosować leku Eliquis:

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na apiksaban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta **występuje nadmierne krwawienie**
- jeśli pacjent ma **chorobę narządu**, która zwiększa ryzyko poważnego krwawienia (takie jak **czynny lub niedawno rozpoznany wrzód** żołądka lub jelita, **niedawno rozpoznane krwawienie do mózgu**)
- jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby**, która prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawienia (koagulopatia wątrobowa)
- jeśli pacjent **przyjmuje leki zapobiegające krzepnięciu krwi** (np. warfarynę, rywaroksaban, dabigatran lub heparynę), z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub gdy u pacjenta założono linię dostępu dożylnego lub dotętniczego i heparyna jest podawana przez tę linię w celu utrzymania jej drożności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- **zwiększone ryzyko krwawienia**, na przykład:

- **zaburzenia przebiegające z krwawieniem**, w tym przypadki skutkujące zmniejszoną aktywnością płytek krwi
- **bardzo wysokie ciśnienie krwi**, niewyrównane za pomocą leków

- **ciężka choroba nerek lub jeśli pacjent jest dializowany**

- **problem z wątrobą lub przypadki problemów z wątrobą występujące w przeszłości**

Lek Eliquis należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z oznakami zmian czynności wątroby.

W przypadku konieczności poddania się operacji lub zabiegowi, które mogą być związane z krwawieniem, lekarz może poprosić pacjenta o tymczasowe zaprzestanie przyjmowania tego leku na krótki czas. W przypadku braku pewności, czy dany zabieg może być związany z krwawieniem, należy zapytać o to lekarza.

Dzieci i młodzież

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

Inne leki i Eliquis

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

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** (np. 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).
Szczególnie w przypadku, kiedy pacjent ma więcej niż 75 lat i przyjmuje kwas acetylosalicylowy, może być narażony na zwiększone ryzyko niepożądanego krwawienia.
- **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).

Ciąża, karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

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, farmaceuty lub pielęgniarki. 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.

Lek Eliquis zawiera laktozę (będącą cukrem).

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, przed przyjęciem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak przyjmować lek Eliquis

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dawka

Zalecana dawka to jedna tabletką dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletką rano i jedna wieczorem. Zaleca się przyjmowanie tabletek codziennie o tej samej porze, aby uzyskać najlepsze efekty leczenia.

Tabletkę należy połknąć popijając wodą. Lek Eliquis można przyjmować niezależnie od posiłków.

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę.

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę leku Eliquis **2,5 mg** dwa razy na dobę, jeżeli:

- u pacjenta występują **ciężkie zaburzenia czynności nerek**
- **spełnione są dwa lub więcej spośród następujących warunków:**
 - wyniki badań krwi pacjenta sugerują obniżoną czynność nerek (wartość stężenia kreatyniny w surowicy wynosi 1,5 mg/dl (133 mikromole/l) lub więcej)
 - pacjent jest w wieku 80 lat lub więcej
 - masa ciała pacjenta wynosi 60 kg lub mniej.

Lekarz może zmienić leczenie przeciwzakrzepowe w następujący sposób:

-Zmiana z leku Eliquis na leki przeciwzakrzepowe

Należy przerwać przyjmowanie leku Eliquis. Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi (na przykład heparyną) należy rozpocząć w chwili zaplanowanego przyjęcia następnej tabletki.

- Zmiana z leków przeciwzakrzepowych na lek Eliquis

Należy przerwać przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych. Leczenie lekiem Eliquis należy rozpocząć w chwili zaplanowanego przyjęcia następnej dawki leku przeciwzakrzepowego, a następnie kontynuować jego zwykle przyjmowanie.

-Zmiana z leczenia przeciwzakrzepowego obejmującego antagonistę witaminy K (np. warfarynę) na lek Eliquis

Należy odstawić lek zawierający antagonistę witaminy K. Lekarz musi wykonać badania krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć przyjmowanie leku Eliquis.

-Zmiana z leku Eliquis na leczenie przeciwzakrzepowe obejmujące antagonistę witaminy K (np. warfarynę)

Jeśli lekarz poinformuje pacjenta, że powinien on rozpocząć przyjmowanie leku zawierającego antagonistę witaminy K, wówczas należy w dalszym ciągu stosować lek Eliquis przez co najmniej 2 dni po przyjęciu pierwszej dawki leku zawierającego antagonistę witaminy K. Lekarz musi wykonać badania krwi i poinformować pacjenta, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku Eliquis.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Eliquis

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

Jeżeli pacjent przyjął 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 przyjąć 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, farmaceuty lub pielęgniarki.

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 tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Najczęstszym ogólnym działaniem niepożądanym leku Eliquis jest krwawienie, które może potencjalnie zagrażać życiu i może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

Krwawienie, w tym:

- do oka
- do żołądka, jelita lub w postaci ciemnej/czarnej krwi w stolcu
- obecność krwi w moczu wykryta w badaniach laboratoryjnych
- z nosa
- z dziąseł
- wylew podskórny i obrzęk.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

Krwawienie, w tym:

- do mózgu lub w obrębie kręgosłupa
- w jamie ustnej lub krwioplucie
- w jamie brzusznej, z odbytnicy lub z pochwy
- jasna/czerwona krew w stolcu

- krwawienie występujące po dowolnej operacji, w tym zasinienie i obrzęk, wyciek krwi lub płynu z rany operacyjnej/miejsca nacięcia tkanek (wydzielina z rany) lub w miejscu wstrzyknięcia.

- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z wymienionych objawów należy **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

- krwawienie w płucach lub w gardle
- krwawienie do przestrzeni położonej w tylnej części jamy brzusznej.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek Eliquis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Lek ten nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eliquis

Substancją czynną leku jest apiksaban. Każda tabletką zawiera 5 mg apiksabanu.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: **laktoza bezwodna**, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian (E 470b).
- Otoczka: **laktoza jednowodna**, hypromeloza (E 464), tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Eliquis i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są różowe, owalne z napisem „894” po jednej stronie i „5” po drugiej stronie.

- Umieszczone w blistrach znajdujących się w pudełkach tekturowych po 14, 20, 56, 60 168 i 200 tabletek powlekanych.
- Dostępne są także blistry podzielne na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 100 x 1 tabletek powlekanych przeznaczone dla szpitali.

Nie wszystkie wielkości 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

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL S R.O
Tel: + 420 221 016 111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : + 356 21 22 01 74

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

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 6074300

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

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

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

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Data ostatniej aktualizacji ulotki {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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