

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

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 powlekane (tabletki)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo - zatorowej (ŻChZZ): po planowym 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak również ryzyka związane z krwawieniem pooperacyjnym.

Pacjenci po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego
Zalecany czas trwania leczenia wynosi od 32 do 38 dni.

Pacjenci po zabiegu chirurgicznym stawu kolanowego
Zalecany czas trwania leczenia wynosi od 10 do 14 dni.

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u 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 mikromole/l), zalecana dawka produktu Eliquis wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP

Zalecana dawka produktu Eliquis do leczenia ostrej ZZG i leczenia ZP wynosi 10 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi, medycznymi wytycznymi, krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie).

Zalecana dawka produktu Eliquis w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia z zastosowaniem produktu Eliquis w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innego leku przeciwzakrzepowego, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę, jak wskazano w Tabeli 1 poniżej (patrz również punkt 5.1).

Tabela 1:

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Leczenie ZZG i ZP	10 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni	20 mg
	następnie 5 mg dwa razy na dobę	10 mg
Zapobieganie nawrotowej ZZG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia ZZG i ZP	2,5 mg dwa razy na dobę	5 mg

Należy indywidualnie dostosować okres całego leczenia po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

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 przy kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać jednocześnie tych leków.

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

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

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) obowiązują następujące zalecenia (patrz punkty 4.4 i 5.2):

- w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością;
- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf):
 - należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.
 - u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy również stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych - aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> 2 \times$ GGN lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu Eliquis w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eliquis należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

Masa ciała

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego oraz leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkty 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).

Płeć

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego oraz leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkty 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).

Kardiowersja (NVAF)

Pacjenci poddawani kardiowersji mogą kontynuować stosowanie apiksabanu.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani 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.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki Eliquis i sporządzić zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze dekstrozy (D5W), lub w soku jabłkowym bądź wymieszać z musiem jabłkowym i podać natychmiast doustnie (patrz punkt 5.2). Ewentualnie tabletki Eliquis można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub D5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (patrz punkt 5.2). Rozkruszone tabletki Eliquis pozostają stabilne w wodzie, D5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym przez maksymalnie 4 godziny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi czynnik ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia. Może obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obarczonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność zylaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczko-żylnego, tętniaki naczyń lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2) oraz sytuacji, gdy UFH jest

podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta (patrz punkt 4.5).

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 punkty 4.8 i 4.9).

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa 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.

Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Eliquis u pacjentów z protezami zastawek serca, z lub bez migotania przedsionków. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Eliquis w tym stanie.

Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne

Produkt Eliquis należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obarczonym 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 obarczonym 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 produktu leczniczego Eliquis należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę (w odniesieniu do kardiowersji patrz punkt 4.2).

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

Nie ma 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.

Pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych, Eliquis nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów

z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z czynną chorobą nowotworową.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu we krwi są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem może zwiększać się ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2).

Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Eliquis z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia.

Masa ciała

Mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami 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 punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych AlAT/AspAT $> 2 \times$ GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN, zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym produkt Eliquis należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). 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, fenobarbitem lub ziołem 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.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia (patrz punkt 4.5):

- apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP;
- nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ZZG i leczeniu ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona.

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. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (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, które 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 odpowiednio o około 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 w trakcie stosowania takich produktów, jednakże w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym apiksaban nie jest zalecany w leczeniu ZZG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona (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, lub z prasugrelem (60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) w badaniach fazy I, nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia lub 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.

Naprosken (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 sulfipirazon.

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.

Naproxen: 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 zostało sprawdzone w 7 badaniach klinicznych fazy III u ponad 21 000 pacjentów: u ponad 5 000 pacjentów w badaniach dotyczących zapobiegania żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) i u ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji przez 20 dni, 1,7 lat i 221 dni, odpowiednio (patrz punkt 5.1).

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil zdarzeń niepożądanych wraz z częstością występowania według wskazania przedstawiono w Tabeli 2).

W badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. W badaniach porównujących apiksaban z enoksaparyną ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 10%.

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) 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. 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 wewnątrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

W badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną oraz 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo (patrz punkt 5.1).

Tabela działań niepożądanych

Tabela 2 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych), dla zapobiegania ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) oraz leczenia ZZG i ZP, zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP, odpowiednio.

Tabela 2

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoptyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenia ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			
Niedokrwistość	Często	–	–
Małopłytkowość	Niezbyt często	–	–
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Rzadko	Niezbyt często	–
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często*
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
Krwotok śródmózgowy	–	Niezbyt często	Rzadko
<i>Zaburzenia oka</i>			
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Rzadko	Często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			
Krwawienie, krwiak	Często	Często	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	Często
Krwioplucie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie w obrębie układu oddechowego	–	Rzadko	Rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
Nudności	Często	–	–
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Niezbyt często	Często	Często
Krwawienie z żyłaków odbytu, krwawienie z jamy ustnej	–	Niezbyt często	–
Krwawe stolce	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Rzadko	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	–	Rzadko	–
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezooplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenia ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP
Zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często	–	–
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
Wysypka	–	Niezbyt często	–
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
Krwawienie w obrębie mięśni	Rzadko	–	–
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			
Krwiomocz	Niezbyt często	Często	Często
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	–	Niezbyt często	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	Niezbyt często
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>			
Wylew podskórny	Często	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 śródoperacyjne	Niezbyt często	–	–
Krwawienie urazowe, krwawienie pooperacyjne, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek	–	Niezbyt często	Niezbyt często

* W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu.

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 punkty 4.4. i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

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 koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych produktu Eliquis ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Jednakże nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano produkt Eliquis. 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.

W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku poważnego krwawienia należy rozważyć konsultację eksperta w dziedzinie krzepnięcia krwi.

Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End-Stage Renal Disease*, ESRD) hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośredni inhibitor czynnika Xa, 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 żylniej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Działanie farmakodynamiczne

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. W teście generacji trombiny apiksaban zmniejszał endogenne potencjały trombiny będący miarą wytwarzania trombiny w osoczu ludzkim.

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 chromogennej heparyny Rotachrom®. 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 w przybliżeniu liniowa w szerokim zakresie dawek apiksabanu.

Tabela 3 poniżej przedstawia przewidywaną ekspozycję na lek i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym dla każdego wskazania. U pacjentów przyjmujących apiksaban w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego wyniki wskazują na mniejszą niż 1,6-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków przyjmujących apiksaban w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej, wyniki wskazują na mniejszą niż 1,7-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym. U pacjentów przyjmujących apiksaban w leczeniu ZZG i ZP lub w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP, wyniki wskazują na mniejszą niż 2,2-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym.

Table 3: Przewidywana ekspozycja na apiksaban i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym

	Apiksaban Cmax (ng/ml)	Apiksaban Cmin (ng/ml)	Apiksaban maksymalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./ml)	Apiksaban minimalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./ml)
	Mediana [5./95. percentyl]			
<i>Zapobieganie ŻChZZ: po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej: NVAF</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dwa razy na dobę	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dwa razy na dobę	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dwa razy na dobę	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populacja, w której dawka została dostosowana na podstawie 2 z 3 kryteriów zmniejszenia dawki w badaniu ARISTOTLE.

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa 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 istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, złożonego ze wszystkich przypadków ŻChZZ/wszystkie przypadki zgonu z dowolnej przyczyny oraz punktu końcowego o charakterze poważnego zdarzenia w przebiegu ŻChZZ, obejmującego proksymalną zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną nieprowadzącą do zgonu i zgon związany z ŻChZZ, w porównaniu z enoksaparyną, u pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności z kluczowych badań III fazy

Badanie	ADVANCE-3 (staw biodrowy)			ADVANCE-2 (staw kolanowy)		
Badane leczenie Dawka	Apiksaban 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę	Enoksaparyna 40 mg podskórnice, raz na dobę	Wartość p	Apiksaban 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę	Enoksaparyna 40 mg podskórnice raz na dobę	Wartość p
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	74/1917	< 0,0001	147/976	243/997	<0,0001
Odsetek zdarzeń	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	
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	25/2195	0,0107	13/1195	26/1199	0,0373
Odsetek zdarzeń	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
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 5). Wszystkie kryteria rozpoznawania krwawienia obejmowały krwawienie z operowanego miejsca.

Tabela 5: 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 podskórnice, raz na dobę 35 ± 3 dni	Apiksaban 2,5 mg doustnie, dwa razy na dobę 12 ± 2 dni	Enoksaparyna 40 mg podskórnice, 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 aminotransferaz (np. aktywność ALAT) 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 niedokrwienności (TIA)
- wiek ≥ 75 lat
- nadciśnienie tętnicze
- cukrzyca
- objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA ≥ II).

BADANIE ARISTOTLE

W badaniu ARISTOTLE zrandomizowano łącznie 18 201 pacjentów do grupy podwójnie zaślepiętego 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 niedokrwinnemu) i zatorowości systemowej (patrz Tabela 6) w porównaniu z warfaryną.

Tabela 6: 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				
niedokrwienno 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 7). W przypadku częstszego monitorowania INR zaobserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze.

Tabela 7: 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 8) w porównaniu z ASA.

Tabela 8: 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 9).

Tabela 9: 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).

†Klinicznie istotne inne niż duże krwawienie (ang. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM).

Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP

Program badań klinicznych (AMPLIFY: porównanie apiksabanu z enoksaparyną/warfaryną, AMPLIFY-EXT: porównanie apiksabanu z placebo) zaprojektowano, aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w leczeniu ZZG i (lub) ZP (AMPLIFY), a także w przedłużonej terapii w zapobieganiu nawrotowej ZZG i (lub) ZP po 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwwązrowego ZZG i (lub) ZP (AMPLIFY-EXT). Oba badania były randomizowanymi, prowadzonymi w grupach równoległych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, międzynarodowymi badaniami z udziałem pacjentów z objawową proksymalną ZZG lub objawową ZP. Wszystkie kluczowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności były weryfikowane przez niezależną komisję objętą ślepą próbą.

Badanie AMPLIFY

W badaniu AMPLIFY łącznie 5 395 pacjentów zrandomizowano do grupy leczenia apiksabanem w dawce 10 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie apiksabanem w dawce 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez 6 miesięcy, bądź do grupy enoksaparyny podawanej w dawce 1 mg/kg, podskórnie, dwa razy na dobę przez co najmniej 5 dni (aż do czasu uzyskania wartości wskaźnika INR ≥ 2) i warfaryny podawanej doustnie przez 6 miesięcy (docelowy zakres INR: 2,0-3,0).

Średni wiek pacjentów wynosił 56,9 roku, a u 89,8% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ.

W przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy warfaryny średni procent czasu w przedziale terapeutycznym (INR 2,0-3,0) wynosił 60,9. Dla apiksabanu wykazano redukcję częstości występowania nawrotowej objawowej ŻChZZ lub zgonów związanych z ŻChZZ dla różnych poziomów TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartylu przedziału TTR w danym ośrodku ryzyko względne dla apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną wynosiło 0,79 (95% CI: 0,39; 1,61).

W badaniu tym wykazano, że apiksaban jest co najmniej równoważny enoksaparynie/warfarynie pod względem złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była zweryfikowana nawrotowa, objawowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon związany z ŻChZZ (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoksaparyna/ Warfaryna N=2635 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
ŻŻG	20 (0,7)	33 (1,2)	
ZP	27 (1,0)	23 (0,9)	
zgon związany z ŻChZZ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ŻChZZ, zgon związany z ŻChZZ, lub poważne krwawienie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Co najmniej równoważny w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną (wartość $p < 0,0001$)

Skuteczność apiksabanu w początkowym leczeniu ŻChZZ była zbliżona w grupach pacjentów, którzy byli leczeni z powodu ZP [ryzyko względne 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] lub ŻŻG [ryzyko względne 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Skuteczność była ogólnie zbliżona we wszystkich podgrupach, w tym wyróżnionych na podstawie wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI), czynności nerek, stopnia ciężkości ocenianej ZP, lokalizacji zakrzepu w ŻŻG, a także wcześniejszego parenteralnego podawania heparyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania było poważne krwawienie. W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania [ryzyko względne 0,31; 95% przedział ufności (0,17; 0,55), wartość $p < 0,0001$] (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2676 n (%)	Enoksaparyna/ Warfaryna N=2689 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
Poważne	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Poważne + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Niewielkie	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Wszystkie	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Częstość występowania zweryfikowanego poważnego krwawienia oraz krwawienia CRNM w dowolnej lokalizacji anatomicznej była ogólnie mniejsza w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/warfaryny. Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH poważne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 6 (0,2%) pacjentów leczonych apiksabanem oraz u 17 (0,6%) pacjentów leczonych enoksaparyną/warfaryną.

BADANIE AMPLIFY-EXT

W badaniu AMPLIFY-EXT łącznie 2 482 pacjentów zrandomizowano do grup leczonych apiksabanem 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę, apiksabanem 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę lub placebo przez 12 miesięcy po zakończeniu 6 lub 12 miesięcy wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego. Wśród nich 836 pacjentów (33,7%) uczestniczyło w badaniu AMPLIFY przed włączeniem do badania AMPLIFY-EXT.

Średni wiek wynosił 56,7 roku, a u 91,7% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ.

W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę obu dawek apiksabanu w porównaniu z placebo pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była nawrotowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 12).

Tabela 12: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu z placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo
	n (%)				
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
ŻŻG*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ZP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Zgon z dowolnej przyczyny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
ŻŻG niezakończona zgonem [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
ZP niezakończon y zgonem [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Zgon związany z ŻChZZ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] wartość p < 0,0001

* W przypadku pacjentów z więcej niż jednym zdarzeniem będącym elementem złożonego punktu końcowego zgłaszano tylko pierwsze zdarzenie (np. jeżeli u pacjenta wystąpiła zarówno ŻŻG, a następnie ZP, zgłaszano tylko ŻŻG).

[†] U poszczególnych pacjentów mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie i mogą oni występować w obu klasyfikacjach.

Skuteczność apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ŻChZZ utrzymywała się we wszystkich podgrupach, w tym wyróżnionych na podstawie wieku, płci, BMI oraz czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było poważne krwawienie w okresie leczenia. W badaniu tym częstość występowania poważnego krwawienia w obu grupach dawek apiksabanu nie różniła się w sposób statystycznie istotny od grupy placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania krwawienia poważnego + CRNM,

niewielkiego krwawienia, a także wszystkich krwawień pomiędzy grupami leczonymi apiksabanem 2,5 mg dwa razy na dobę i otrzymującymi placebo (patrz Tabela 13).

Tabela 13: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu placebo
		n (%)			
Poważne	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Poważne + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Niewielkie	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Wszystkie	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH poważne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 1 (0,1%) pacjenta leczonego apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, nie wystąpiło u żadnego z pacjentów leczonych dawką 2,5 mg dwa razy na dobę i wystąpiło u 1 (0,1%) z pacjentów otrzymujących placebo.

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 w trakcie posiłku nie wpływa na AUC ani C_{max} apiksabanu dla dawki 10 mg. Apiksaban można przyjmować niezależnie od posiłków.

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

Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg w sporządzonej z 30 ml wody zawiesinie, ekspozycja była porównywalna do ekspozycji po podaniu doustnym 2 całych tabletek 5 mg. Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg z 30 g musu jabłkowego wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 20% i 16% mniejsze niż po podaniu 2 całych tabletek 5 mg. Zmniejszenie ekspozycji nie jest uważane za klinicznie istotne.

Po podaniu rozkruszonej tabletki apiksabanu 5 mg w sporządzonej z 60 ml D5W zawiesinie podanej przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, ekspozycja była podobna do ekspozycji obserwowanej w innych

badaniach klinicznych obejmujących zdrowych uczestników otrzymujących pojedynczą dawkę doustną apiksabanu w postaci tabletki 5 mg.

Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny w stosunku do dawki profil farmakokinetyczny apiksabanu, wyniki dotyczące biodostępności uzyskane w prowadzonych obecnie badaniach można odnieść do mniejszych dawek apiksabanu.

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/h, a okres półtrwania około 12 godzin.

Głównymi szlakami biotransformacji są O-demetylacja i hydroksylacja pierścienia 3-oksopiperidynowego. 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.

Po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) bezpośrednio po hemodializie, wartość AUC apiksabanu zwiększyła się o 36% w porównaniu do tej obserwowanej u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Hemodializa rozpoczęta dwie godziny po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14% u tych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek co odpowiada wartości klirensu dializacyjnego apiksabanu wynoszącej 18 ml/min. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

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, rakotwórczości, 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)
Kroscarmeloza 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, 168 oraz 200 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 specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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. NUMERY POZWOLEŃ 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/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

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

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

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

24.09.2015

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5,0 mg apiksabanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

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).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u 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 mikromole/l), zalecana dawka produktu Eliquis wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP

Zalecana dawka produktu Eliquis do leczenia ostrej ZZG i leczenia ZP wynosi 10 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi, medycznymi wytycznymi, krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie).

Zalecana dawka produktu Eliquis w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia z zastosowaniem produktu Eliquis w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innego leku przeciwzakrzepowego, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę, jak wskazano w Tabeli 1 poniżej (patrz również punkt 5.1).

Tabela 1:

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Leczenie ZZG i ZP	10 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni	20 mg
	następnie 5 mg dwa razy na dobę	10 mg
Zapobieganie nawrotowej ZZG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia ZZG i ZP	2,5 mg dwa razy na dobę	5 mg

Należy indywidualnie dostosować okres całego leczenia po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

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 przy kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać jednocześnie tych leków.

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

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

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) obowiązują następujące zalecenia (patrz punkty 4.4 i 5.2):

- w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością;

- w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF):

- należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę;
- u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy również stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> 2 \times$ GGN lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania produktu Eliquis w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Eliquis należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

Masa ciała

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP - Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkty 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).

Płeć

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG), zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP - 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).

Kardiowersja (NVAF)

Pacjenci poddawani kardiowersji mogą kontynuować stosowanie apiksabanu.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani 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.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki Eliquis i sporządzić zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze dekstrozy (D5W), lub w soku jabłkowym bądź wymieszać z musiem jabłkowym i podać natychmiast doustnie (patrz punkt 5.2). Ewentualnie tabletki Eliquis można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub D5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (patrz punkt 5.2). Rozkruszone tabletki Eliquis pozostają stabilne w wodzie, D5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym przez maksymalnie 4 godziny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 5.2).
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi czynnik ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia. Może obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obarczonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyka, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczko-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 (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2) oraz sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta (patrz punkt 4.5).

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 punkty 4.8 i 4.9).

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa 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.

Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Eliquis u pacjentów z protezami zastawek serca, z lub bez migotania przedsionków. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Eliquis w tym stanie.

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 produktu leczniczego Eliquis należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę (w odniesieniu do kardiowersji patrz punkt 4.2).

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.

Pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych, Eliquis nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii.

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu w leczeniu ZZG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z czynną chorobą nowotworową.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu we krwi są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem może zwiększać się ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2).

Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Eliquis z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia.

Masa ciała

Mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami 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 punkty 4.2 i 5.2).

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

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia (patrz punkt 4.5):

- apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP;

- nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ZZG i leczeniu ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona.

Parametry laboratoryjne

Zgodnie z oczekiwaniami, w świetle mechanizmu działania apiksabanu, lek ten wpływa na wyniki badań krzepnięcia [np. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (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, które 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 odpowiednio o około 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 w trakcie stosowania takich produktów, jednakże w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym. U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym apiksaban nie jest zalecany w leczeniu ZZG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona (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, lub z prasugrelem (60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) w badaniach fazy I, nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia lub dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwpłytkowych bez apiksabanu. Zwiększenie wyników badań krzepnięcia (PT, INR i aPTT) było spójne z działaniem apiksabanu stosowanego w monoterapii.

Naprosken (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 przeciwpłytkowych 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 $20 \mu M$ 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.

Naprosen: 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 zostało sprawdzone w 4 badaniach klinicznych fazy III u ponad 15 000 pacjentów: u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) i u ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji przez 1,7 lat i 221 dni, odpowiednio (patrz punkt 5.1).

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak (profil zdarzeń niepożądanych wraz z częstością występowania według wskazania przedstawiono w Tabeli 2).

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) 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. 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 wewnątrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

W badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną oraz 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo (patrz punkt 5.1).

Tabela działań niepożądanych

Tabela 2 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) dla niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) oraz leczenia ZZG i ZP, zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP, odpowiednio.

Tabela 2

Klasyfikacja układów i narządów	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka	Leczenia ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja	Niezbyt często	–
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często*
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Krwotok śródmózgowy	Niezbyt często	Rzadko
<i>Zaburzenia oka</i>		
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Krwawienie, krwiak	Często	Często
Krwawienie wewnętrzne	Niezbyt często	–
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Krwiotłucie	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie w obrębie układu oddechowego	Rzadko	Rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	Często
Krwawienie z żyłaków odbytu, krwawienie z jamy ustnej	Niezbyt często	–
Krwawe stolce	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Często	Często
Krwawienie zaotrzewnowe	Rzadko	–
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		
Wysypka	Niezbyt często	–
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		
Krwimocz	Często	Często
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	Niezbyt często	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	Niezbyt często
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		
Wylew podskórny	Często	Często
Krwawienie urazowe, krwawienie pooperacyjne, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek	Niezbyt często	Niezbyt często

* W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu.

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 punkty 4.4. i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

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 koncentratów czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych produktu Eliquis ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Jednakże nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano produkt Eliquis. 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.

W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku poważnego krwawienia należy rozważyć konsultację eksperta w dziedzinie krzepnięcia krwi.

Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End-Stage Renal Disease*, ESRD) hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośredni inhibitor czynnika Xa, 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.

Działanie farmakodynamiczne

Działania farmakodynamiczne apiksabanu są pochodną mechanizmu działania produktu (hamowania czynnika Xa). W wyniku zahamowania czynnika Xa apiksaban prowadzi do wydłużenia wyników badań krzepnięcia, takich jak czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). Stwierdzane zmiany wyników tych badań krzepnięcia dla oczekiwanej dawki terapeutycznej są małe i wykazują dużą zmienność. Nie zaleca się posługiwania tymi badaniami dla oceny działania farmakodynamicznego apiksabanu. W teście generacji trombiny apiksaban zmniejszał endogenne potencjały trombiny będący miarą wytwarzania trombiny w osoczu ludzkim.

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®. 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 w przybliżeniu liniowa w szerokim zakresie dawek apiksabanu.

Tabela 3 poniżej przedstawia przewidywaną ekspozycję na lek i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym dla każdego wskazania. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków przyjmujących apiksaban w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej, wyniki wskazują na mniejszą niż 1,7-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym. U pacjentów przyjmujących apiksaban w leczeniu ZZG i ZP lub w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP, wyniki wskazują na mniejszą niż 2,2-krotną różnicę między poziomami maksymalnym i minimalnym.

Table 3: Przewidywana ekspozycja na apiksaban i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym

	Apiksaban Cmax (ng/ml)	Apiksaban Cmin (ng/ml)	Apiksaban maksymalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./ml)	Apiksaban minimalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./ml)
	Mediana [5./95. percentyl]			
<i>Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej: NVAF</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dwa razy na	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]

Table 3: Przewidywana ekspozycja na apiksaban i zahamowanie aktywności czynnika Xa w stanie stacjonarnym

	Apiksaban Cmax (ng/ml)	Apiksaban Cmin (ng/ml)	Apiksaban maksymalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./ml)	Apiksaban minimalne zahamowanie aktywności czynnika Xa (j.m./ml)
dobę				
<i>Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP</i>				
2,5 mg dwa razy na dobę	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dwa razy na dobę	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dwa razy na dobę	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Populacja, w której dawka została dostosowana na podstawie 2 z 3 kryteriów zmniejszenia dawki w badaniu ARISTOTLE.

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa 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 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 niedokrwienności (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 zaślepiętego 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 niedokrwinnemu) 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				
niedokrwieny 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 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).

† Klinicznie istotne inne niż duże krwawienie (ang. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM).

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 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).

† Klinicznie istotne inne niż duże krwawienie (ang. *Clinically Relevant Non-Major*, CRNM).

Leczenie ZZG, leczenie ZP i zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP

Program badań klinicznych (AMPLIFY: porównanie apiksabanu z enoksaparyną/warfaryną, AMPLIFY-EXT: porównanie apiksabanu z placebo) zaprojektowano, aby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w leczeniu ZZG i (lub) ZP (AMPLIFY), a także w przedłużonej terapii w zapobieganiu nawrotowej ZZG i (lub) ZP po 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwwązrowego ZZG i (lub) ZP (AMPLIFY-EXT). Oba badania były randomizowanymi, prowadzonymi w grupach równoległych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, międzynarodowymi badaniami z udziałem pacjentów z objawową proksymalną ZZG lub objawową ZP. Wszystkie kluczowe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności były weryfikowane przez niezależną komisję objętą ślepą próbą.

Badanie AMPLIFY

W badaniu AMPLIFY łącznie 5 395 pacjentów zrandomizowano do grupy leczenia apiksabanem w dawce 10 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie apiksabanem w dawce 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę przez 6 miesięcy, bądź do grupy enoksaparyny podawanej w dawce 1 mg/kg, podskórnie, dwa razy na dobę przez co najmniej 5 dni (aż do czasu uzyskania wartości wskaźnika INR ≥ 2) i warfaryny podawanej doustnie przez 6 miesięcy (docelowy zakres INR: 2,0-3,0).

Średni wiek pacjentów wynosił 56,9 roku, a u 89,8% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ.

W przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy warfaryny średni procent czasu w przedziale terapeutycznym (INR 2,0-3,0) wynosił 60,9. Dla apiksabanu wykazano redukcję częstości występowania nawrotowej objawowej ŻChZZ lub zgonów związanych z ŻChZZ dla różnych poziomów TTR w danym ośrodku; w najwyższym kwartylu przedziału TTR w danym ośrodku ryzyko względne dla apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną wynosiło 0,79 (95% CI: 0,39; 1,61).

W badaniu tym wykazano, że apiksaban jest co najmniej równoważny enoksaparynie/warfarynie pod względem złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była zweryfikowana nawrotowa, objawowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon związany z ŻChZZ (patrz Tabela 8).

Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n (%)	Enoksaparyna/ Warfaryna N=2635 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
ŻŻG	20 (0,7)	33 (1,2)	
ZP	27 (1,0)	23 (0,9)	
zgon związany z ŻChZZ	12 (0,4)	15 (0,6)	
ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
ŻChZZ, zgon związany z ŻChZZ, lub poważne krwawienie	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Co najmniej równoważny w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną (wartość $p < 0,0001$)

Skuteczność apiksabanu w początkowym leczeniu ŻChZZ była zbliżona w grupach pacjentów, którzy byli leczeni z powodu ZP [ryzyko względne 0,9; 95% CI (0,5; 1,6)] lub ŻŻG [ryzyko względne 0,8; 95% CI (0,5; 1,3)]. Skuteczność była ogólnie zbliżona we wszystkich podgrupach, w tym wyróżnionych na podstawie wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI), czynności nerek, stopnia ciężkości ocenianej ZP, lokalizacji zakrzepu w ŻŻG, a także wcześniejszego parenteralnego podawania heparyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania było poważne krwawienie. W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę apiksabanu w porównaniu z enoksaparyną/warfaryną pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania [ryzyko względne 0,31; 95% przedział ufności (0,17; 0,55), wartość $p < 0,0001$] (patrz Tabela 9).

Tabela 9: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY

	Apiksaban N=2676 n (%)	Enoksaparyna/ Warfaryna N=2689 n (%)	Ryzyko względne (95% CI)
Poważne	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Poważne + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Niewielkie	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Wszystkie	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Częstość występowania zweryfikowanego poważnego krwawienia oraz krwawienia CRNM w dowolnej lokalizacji anatomicznej była ogólnie mniejsza w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/warfaryny. Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH poważne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 6 (0,2%) pacjentów leczonych apiksabanem oraz u 17 (0,6%) pacjentów leczonych enoksaparyną/warfaryną.

BADANIE AMPLIFY-EXT

W badaniu AMPLIFY-EXT łącznie 2 482 pacjentów zrandomizowano do grup leczonych apiksabanem 2,5 mg, doustnie, dwa razy na dobę, apiksabanem 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę lub placebo przez 12 miesięcy po zakończeniu 6 lub 12 miesięcy wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego. Wśród nich 836 pacjentów (33,7%) uczestniczyło w badaniu AMPLIFY przed włączeniem do badania AMPLIFY-EXT.

Średni wiek wynosił 56,7 roku, a u 91,7% zrandomizowanych pacjentów występowały niesprowokowane epizody ŻChZZ.

W badaniu tym wykazano statystyczną przewagę obu dawek apiksabanu w porównaniu z placebo pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była nawrotowa ŻChZZ (ŻŻG niezakończona zgonem lub ZP niezakończona zgonem) lub zgon z dowolnej przyczyny (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu z placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu z placebo
	n (%)				
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) [‡]	0,19 (0,11; 0,33) [‡]
ZZG*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
ZP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Zgon z dowolnej przyczyny	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Nawrotowa ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
ZZG niezakończona zgonem [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
ZP niezakończon y zgonem [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Zgon związany z ŻChZZ	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[‡] wartość p < 0,0001

* W przypadku pacjentów z więcej niż jednym zdarzeniem będącym elementem złożonego punktu końcowego zgłaszano tylko pierwsze zdarzenie (np. jeżeli u pacjenta wystąpiła zarówno ZZG, a następnie ZP, zgłaszano tylko ZZG).

[†] U poszczególnych pacjentów mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie i mogą oni występować w obu klasyfikacjach.

Skuteczność apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ŻChZZ utrzymywała się we wszystkich podgrupach, w tym wyróżnionych na podstawie wieku, płci, BMI oraz czynności nerek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było poważne krwawienie w okresie leczenia. W badaniu tym częstość występowania poważnego krwawienia w obu grupach dawek apiksabanu nie różniła się w sposób statystycznie istotny od grupy placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania krwawienia poważnego + CRNM, niewielkiego krwawienia, a także wszystkich krwawień pomiędzy grupami leczonymi apiksabanem 2,5 mg dwa razy na dobę i otrzymującymi placebo (patrz Tabela 11).

Tabela 11: Wyniki dotyczące krwawienia w badaniu AMPLIFY-EXT

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Ryzyko względne (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apiksaban 2,5 mg w porównaniu placebo	Apiksaban 5,0 mg w porównaniu placebo
		n (%)			
Poważne	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Poważne + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Niewielkie	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Wszystkie	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Zweryfikowane zgodnie z kryteriami ISTH poważne krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u 1 (0,1%) pacjenta leczonego apiksabanem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, nie wystąpiło u żadnego z pacjentów leczonych dawką 2,5 mg dwa razy na dobę i wystąpiło u 1 (0,1%) z pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg w sporządzonej z 30 ml wody zawiesinie, ekspozycja była porównywalna do ekspozycji po podaniu doustnym 2 całych tabletek 5 mg. Po podaniu doustnym 10 mg apiksabanu w postaci 2 rozkruszonych tabletek 5 mg z 30 g musu jabłkowego wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 20% i 16% mniejsze niż po podaniu 2 całych tabletek 5 mg. Zmniejszenie ekspozycji nie jest uważane za klinicznie istotne.

Po podaniu rozkruszonej tabletki apiksabanu 5 mg w sporządzonej z 60 ml D5W zawiesinie podanej przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, ekspozycja była podobna do ekspozycji obserwowanej w innych badaniach klinicznych obejmujących zdrowych uczestników otrzymujących pojedynczą dawkę doustną apiksabanu w postaci tabletki 5 mg.

Biorąc pod uwagę przewidywalny, proporcjonalny w stosunku do dawki profil farmakokinetyczny apiksabanu, wyniki dotyczące biodostępności uzyskane w prowadzonych obecnie badaniach można odnieść do mniejszych dawek apiksabanu.

Dystrybucja

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

Biotransformacja i eliminacja

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

Całkowity klirens apiksabanu wynosi około 3,3 l/h, 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.

Po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) bezpośrednio po hemodializie, wartość AUC apiksabanu zwiększyła się o 36% w porównaniu do tej obserwowanej u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Hemodializa rozpoczęta dwie godziny po podaniu pojedynczej dawki apiksabanu wynoszącej 5 mg zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14% u tych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek co odpowiada wartości klirensu dializacyjnego apiksabanu wynoszącej 18 ml/min. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym środkiem zaradczym podczas przedawkowania apiksabanu.

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, rakotwórczości, 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, 28, 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 specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

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

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

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

24.09.2015

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu podmiot odpowiedzialny dostarczy komplet materiałów edukacyjnych skierowanych do wszystkich lekarzy, którzy będą przepisywać/stosować produkt leczniczy Eliquis. W materiałach edukacyjnych dla wszystkich wskazań muszą być zawarte kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

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
- Zalecane dawki i wytyczne dotyczące dawkowania dla różnych wskazań
- 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 zaleconej 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 zaleconej 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 TEKSTUROWE 2,5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eliquis 2,5 mg tabletki powlekane
apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg apiksabanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje można znaleźć w ulotce informacyjnej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
200 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA 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. NUMERY POZWOLEŃ 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/1/11/691/013
EU/1/11/691/015

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Eliquis 2,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 2,5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 2,5 mg tabletki
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

BLISTER 2,5 mg (Symbol)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 2,5 mg tabletki
apiksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

słońce jako symbol
księżyc jako symbol

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eliquis 5 mg tabletki powlekane
apiksaban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
200 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA 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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/691/006
EU/1/11/691/007
EU/1/11/691/008
EU/1/11/691/009
EU/1/11/691/010
EU/1/11/691/011
EU/1/11/691/012
EU/1/11/691/014

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Eliquis 5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eliquis 5 mg tabletki
apiksaban

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

KARTA OSTRZEŻEŃ DLA PACJENTA

Eliquis® (apiksaban)

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta

Należy zawsze mieć tę kartę przy sobie.

Należy pokazać tę kartę farmaceucie, dentyście i innym osobom należącym do fachowego personelu medycznego, którzy leczą pacjentów.

Leczę się przeciwzakrzepowo z zastosowaniem leku Eliquis® (apiksaban) w celu zapobiegania powstaniu zakrzepów krwi.

Należy uzupełnić ten punkt lub zwrócić się do lekarza z prośbą o uzupełnienie

Imię i nazwisko:

Data urodzenia:

Wskazanie:

Dawka: mg dwa razy na dobę

Imię i nazwisko lekarza:

Numer telefonu lekarza:

Informacja dla PACJENTÓW

- Lek Eliquis® należy przyjmować regularnie, zgodnie z zaleceniami. W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć tabletkę od razu, jak tylko pacjent sobie o tym przypomni, a następnie kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami.
- Nie należy przerywać stosowania leku Eliquis® bez konsultacji z lekarzem, ze względu na ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub innych powikłań.
- Eliquis® pomaga w rozrzedzaniu krwi. Jednakże może to zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia.
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawień w tym zasinienie lub wylew podskórny, smoliste stolce, krew w moczu, krwawienie z nosa, zawroty głowy, zmęczenie, bladość lub osłabienie, nagły, silny ból głowy, odkrztuszanie krwi lub krwawe wymioty.
- Jeśli krwawienie nie ustępuje samoczynnie, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.**
- W przypadku konieczności poddania się zabiegowi chirurgicznemu, należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Eliquis®.

Informacja dla OSÓB NALEŻĄCYCH DO FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

- Eliquis® (apiksaban) jest doustnym lekiem przeciwzakrzepowym działającym poprzez bezpośrednie, selektywne hamowanie czynnika Xa.
- Eliquis® może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia, należy niezwłocznie przerwać leczenie.
- Leczenie lekiem Eliquis® nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek. Kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny (nie jest zalecane oznaczanie czasu protrombinowego (PT), międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) oraz czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)).

Ten produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Pacjenci i osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane zgodnie z lokalnymi przepisami.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eliquis 2,5 mg tabletki powlekane Apiksaban

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

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 wymaga 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.
- w leczeniu zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) oraz w naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna), a także w zapobieganiu ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych i (lub) płuc.

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 (wymienionych 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 omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, 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
 - **jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat**
 - **jeśli pacjent waży 60 kg lub mniej**
- **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
- **jeśli pacjent ma protezę zastawki serca**
- **jeśli lekarz określi, że ciśnienie krwi pacjenta jest niestabilne lub planowane jest inne leczenie, lub zabieg chirurgiczny w celu usunięcia zakrzepu krwi z kończyn dolnych.**

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.

Lek Eliquis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta 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

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

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 lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dawka

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

Jeśli pacjent ma problemy z połykaniem tabletek w całości, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Eliquis. Tabletkę można bezpośrednio przed zażyciem rozkruszyć i wymieszać z wodą lub 5% wodnym roztworem dekstrozy, sokiem lub musem jabłkowym.

Instrukcje dotyczące rozkruszania tabletek:

- Rozkruszyć tabletkę tłuczkiem w moździerzu.
- Ostrożnie przenieść proszek do odpowiedniego pojemnika, a następnie wymieszać go z niewielką ilością, np. 30 ml (2 łyżki), wody lub innego wymienionego powyżej płynu w celu sporządzenia mieszaniny.
- Połknąć mieszaninę.

- Przeplukać tłuczek i moździerz użyte do rozkruszenia tabletek oraz pojemnik niewielką ilością wody lub innym płynem (np. 30 ml) i połknąć płyn po przeplukaniu.

W razie potrzeby lekarz może podać pacjentowi rozkruszoną tabletkę leku Eliquis wymieszaną z 60 ml wody lub 5% wodnego roztworu dekstrozy przez rurkę nosowo-żołądkową.

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.

Na przykład jedna tabletka rano i jedna wieczorem. Zaleca się przyjmowanie tabletek codziennie o tej samej porze, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

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.

Zalecana dawka to jedna tabletka dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletka rano i jedna wieczorem. Zaleca się przyjmowanie tabletek codziennie o tej samej porze, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia. Lekarz zdecyduje, jak długo należy kontynuować leczenie.

Leczenie zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych i zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w płucach

Zalecana dawka wynosi **dwie tabletki** leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, na przykład dwie tabletki rano i dwie wieczorem.

Po 7 dniach zalecana dawka wynosi **jedną tabletkę** leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletka rano i jedna wieczorem. Zaleca się przyjmowanie tabletek codziennie o tej samej porze, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia

Zalecana dawka to jedna tabletka leku Eliquis **2,5 mg** dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletka rano i jedna wieczorem. Zaleca się przyjmowanie tabletek codziennie o tej samej porze, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Lekarz zdecyduje, jak długo należy kontynuować leczenie.

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 zwykłe 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. Lek Eliquis można stosować w trzech 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 tych 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 krew 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 zażółcenie skóry i oczu
- Swędzenie

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 któregośkolwiek z tych objawów należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.
- Krwawienie:
 - w obrębie mięśnia
 - do oczu
 - z dziąseł i odkrztuszanie krwi
 - z odbyticy

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
- Swędzenie
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek 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

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku przyjmowania leku Eliquis w celu leczenia lub zapobiegania ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach w kończynach dolnych i zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w płucach.

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

Krwawienie, w tym:

- z nosa
- z dziąseł
- krew w moczu (która nadaje moczowi kolor różowy lub czerwony)
- wylew podskórny i obrzęk
- w żołądku, w jelicie, w odbytnicy

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

Krwawienie, w tym:

- do oczu i zasinienie oczu
- w jamie ustnej lub odkrztuszanie krwi
- ciemna/czarna krew w stolcu
- w obrębie macicy lub z pochwy
- wyniki badań świadczące o krwi w stolcu lub w moczu
- zasinienie i obrzęk rany lub miejsca wstrzyknięcia
- Swędzenie

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

- zwiększona tendencja do spontanicznego krwawienia, utrata czerwonych krwinek z powodu krwawienia

Krwawienie, w tym:

- w mózgu
- w jamie brzusznej, płucach lub błonie otaczającej serce

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

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 mikrokryształiczna, 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, 60, 168 i 200 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.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta: informacja dotycząca użytkowania

Wewnątrz opakowania leku Eliquis, obok ulotki dla pacjenta znajduje się Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta lub lekarz prowadzący może dać pacjentowi podobną kartę.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta zawiera informacje pomocne pacjentowi oraz ostrzegające innych lekarzy, że pacjent przyjmuje lek Eliquis. **Należy zawsze mieć tę kartę przy sobie.**

1. Należy wziąć kartę
2. W razie konieczności należy oddzielić właściwy język (jest to ułatwione przez perforowane brzegi)
3. Należy uzupełnić poniższe punkty lub zwrócić się do lekarza z prośbą o uzupełnienie:
 - Imię i nazwisko:
 - Data urodzenia:
 - Wskazanie:
 - Dawka:mg dwa razy na dobę
 - Imię i nazwisko lekarza:
 - Numer telefonu lekarza:
4. Należy złożyć kartę i mieć ją zawsze przy sobie

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.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Włochy

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

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

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

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 09/2015

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eliquis 5 mg tabletki powlekane Apiksaban

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

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.
- w leczeniu zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) oraz w naczyniach krwionośnych płuc (zatorowość płucna), a także w zapobieganiu ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych i (lub) płuc.

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 (wymienionych 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 omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, 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
 - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat
 - jeśli pacjent waży 60 kg lub mniej
- **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.
- jeśli pacjent ma **protezę zastawki serca**.
- jeśli lekarz określi, że ciśnienie krwi pacjenta jest niestabilne lub planowane jest inne leczenie, lub zabieg chirurgiczny w celu usunięcia zakrzepu krwi z kończyn dolnych.

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.

Lek Eliquis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta 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

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

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 lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dawka

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

Jeśli pacjent ma problemy z połykaniem tabletek w całości, należy porozmawiać z lekarzem o innych sposobach przyjmowania leku Eliquis. Tabletkę można bezpośrednio przed zażyciem rozkruszyć i wymieszać z wodą lub 5% wodnym roztworem dekstrozy, sokiem lub musem jabłkowym.

Instrukcje dotyczące rozkruszania tabletek:

- Rozkruszyć tabletkę tłuczkiem w moździerzu.
- Ostrożnie przenieść proszek do odpowiedniego pojemnika, a następnie wymieszać go z niewielką ilością, np. 30 ml (2 łyżki), wody lub innego wymienionego powyżej płynu w celu sporządzenia mieszaniny.
- Połknąć mieszaninę.
- Przepłukać tłuczek i moździerz użyte do rozkruszenia tabletek oraz pojemnik niewielką ilością wody lub innym płynem (np. 30 ml) i połknąć płyn po przepłukaniu.

W razie potrzeby lekarz może podać pacjentowi rozkruszoną tabletkę leku Eliquis wymieszaną z 60 ml wody lub 5% wodnego roztworu dekstrozy przez rurkę nosowo-żołądkową.

Lek Eliquis należy przyjmować zgodnie z zaleceniami w następujących wskazaniach:

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.

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

Lekarz zdecyduje, jak długo należy kontynuować leczenie.

Leczenie zakrzepów krwi w żyłach kończyn dolnych i zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w płucach

Zalecana dawka wynosi **dwie tabletki** leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, na przykład dwie tabletki rano i dwie wieczorem.

Po 7 dniach zalecana dawka wynosi **jedną tabletkę** leku Eliquis **5 mg** dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletka rano i jedna wieczorem. Zaleca się przyjmowanie tabletek codziennie o tej samej porze, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Zapobieganie ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia

Zalecana dawka to jedna tabletka leku Eliquis **2,5 mg** dwa razy na dobę, na przykład jedna tabletka rano i jedna wieczorem. Zaleca się przyjmowanie tabletek codziennie o tej samej porze, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia.

Lekarz zdecyduje, jak długo należy kontynuować leczenie.

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.

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
- Swędzenie
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości), które mogą powodować: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła oraz trudności w oddychaniu. W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek 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

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w przypadku przyjmowania leku Eliquis w celu leczenia lub zapobiegania ponownemu powstawaniu zakrzepów krwi w żyłach w kończynach dolnych i zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w płucach.

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

Krwawienie, w tym:

- z nosa
- z dziąseł
- krew w moczu (która nadaje moczowi kolor różowy lub czerwony)
- wylew podskórny i obrzęk
- w żołądku, w jelicie, w odbytnicy

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

Krwawienie, w tym:

- do oczu i zasinienie oczu
- w jamie ustnej lub odkrztuszanie krwi
- ciemna/czarna krew w stolcu
- w obrębie macicy lub z pochwy
- wyniki badań świadczące o krwi w stolcu lub w moczu
- zasinienie i obrzęk rany lub miejsca wstrzyknięcia
- Swędzenie

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

- zwiększona tendencja do spontanicznego krwawienia, utrata czerwonych krwinek z powodu krwawienia

Krwawienie, w tym:

- w mózgu
- w jamie brzusznej, płucach lub błonie otaczającej serce

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

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 mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian (E 470b).
- Otoczką: **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 blisterach znajdujących się w pudełkach tekturowych po 14, 20, 28, 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.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta: informacja dotycząca użytkowania

Wewnątrz opakowania leku Eliquis, obok ulotki dla pacjenta znajduje się Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta lub lekarz prowadzący może dać pacjentowi podobną kartę.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta zawiera informacje pomocne pacjentowi oraz ostrzegające innych lekarzy, że pacjent przyjmuje lek Eliquis. **Należy zawsze mieć tę kartę przy sobie.**

1. Należy wziąć kartę

2. W razie konieczności należy oddzielić właściwy język (jest to ułatwione przez perforowane brzegi)
3. Należy uzupełnić poniższe punkty lub zwrócić się do lekarza z prośbą o uzupełnienie:
 - Imię i nazwisko:
 - Data urodzenia:
 - Wskazanie:
 - Dawka:mg dwa razy na dobę
 - Imię i nazwisko lekarza:
 - Numer telefonu lekarza:
4. Należy złożyć kartę i mieć ją zawsze przy sobie

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.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Włochy

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

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

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

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 09/2015

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