МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002007- 210415
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием этого лекарства.

- *Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭЛИКВИС® (ELIQUIS®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ: ЛП-002007, ЛП-001475
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Эликвис®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): Апиксабан
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки покрытые пленочной оболочкой
СОСТАВ:
1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:
Активное вещество:
апиксабан 2,5 мг, 5,0 мг.
Вспомогательные вещества:
Для таблеток 2,5 мг:
Лактоза 50,25 мг, целлюлоза микрокристаллическая 41,00 мг, кроскармеллоза натрия 4,00 мг, натрия лаурилсульфат 1,00 мг, магния стеарат 1,25 мг.
Для таблеток 5,0 мг:
Лактоза 100,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая 82,00 мг, кроскармеллоза натрия 8,00 мг, натрия лаурилсульфат 2,00 мг, магния стеарат 2,50 мг.
Пленочная оболочка:
Для таблеток 2,5 мг: Опадрай II Желтый 4,0 мг (гипромеллоза 15 cps 1,48 мг, лактозы моногидрат 1,24 мг, титана диоксид 0,8 мг, триацетин 0,32 мг, краситель железа оксид желтый 0,16 мг).
Для таблеток 5,0 мг: Опадрай II Розовый 8,0 мг (гипромеллоза 15 cps 2,96 мг, лактозы моногидрат 2,48 мг, титана диоксид 1,87 мг, триацетин 0,64 мг, краситель железа оксид красный 0,046 мг).

ОПИСАНИЕ
Таблетки 2,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой «893» на одной стороне и «2 ½» на другой стороне.
Таблетки 5,0 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета с гравировкой «894» на одной стороне и «5» на другой стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антикоагулянт прямого действия - селективный ингибитор фактора свертывания крови Xa (FXa).

Код АТХ: B01AF02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и происходит увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и в большой степени вариабельны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется.

Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении максимальной концентрации апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови.

В таблице 1 показаны предполагаемые равновесные концентрации и анти-FXa активность при применении препарата апиксабан по каждому из показаний. У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1,6. У пациентов, получающих апиксабан по поводу профилактики инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий, данное отношение составляет менее 1,7, а у пациентов, получающих апиксабан по поводу лечения тромбоза глубоких вен и профилактики рецидивов тромбозов глубоких вен - менее 2,2.

Таблица 1. Предполагаемые равновесные концентрации (нг/мл) и анти-FXa активность (IU/мл)

	Апиксабан Cmax	**Апиксабан Cmin**	**Anti-Xa Активность апиксабана Max**	**Anti-Xa Активность апиксабана Min**
	Медиана [5th, 95th Персентиль]			
Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава				
2,5 мг 2 раза в день	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Профилактика инсультов и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий				
2,5 мг 2 раза в день*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 мг 2 раза в день	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
Лечение тромбоэмболии				
2,5 мг 2 раза в день	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.1 [0.47, 2.4]	0.51 [0.17, 1.4]
5 мг 2 раза в день	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.93, 4.8]	1.0 [0.35, 2.8]
10 мг 2 раза в день	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.0 [1.8, 9.1]	1.9 [0.65, 5.3]

* Корректировка дозы согласно критериям снижения дозы в исследовании ARISTOTLE.

На фоне терапии апиксабаном не требуется проведения рутинного мониторинга его антикоагуляционного эффекта, однако выполнение калиброванного количественного теста анти-FXa активности может быть полезным в ситуациях, когда информация о наличии апиксабана в крови может быть полезна для принятия решения о продолжении терапии. В сравнении с варфарином на фоне применения апиксабана отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50 % при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная его концентрация (Cmax) достигается в течение 3 - 4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения показателей площади под кривой «концентрация-время» (AUC) или Cmax апиксабана. Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания

препарата, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют ~20 % и ~30 %, соответственно).

Распределение

Связь апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87 %, объем распределения (Vss) – приблизительно 21 л.

Метаболизм и выведение

Приблизительно 25 % принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основной путь выведения – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27 % от его общего клиренса.

Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3,3 л/ч, период полувыведения (T1/2) – около 12 ч. О-деметилирование и гидроксилирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени – изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек не оказывает влияния на максимальную концентрацию апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям клиренса креатинина. У лиц с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина – от 51 мл/мин до 80 мл/мин), средней (клиренс креатинина – от 30 мл/мин до 50 мл/мин) и тяжелой степени (клиренс креатинина – от 15 мл/мин до 29 мл/мин), значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16 %, 29 % и 44 %, соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения клиренса креатинина. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью.

Исследования апиксабана у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились.

Нарушение функции печени

Исследования апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились.

Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы А и В по классификации Чайлд-Пью, соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов: среднее значение AUC было приблизительно на 32 % выше.

Пол

Экспозиция апиксабана у женщин была на 18 % выше, чем у мужчин.

Раса и этническое происхождение

Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках программы клинических исследований апиксабана, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, в целом соответствуют результатам исследований I фазы.

Масса тела

У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация апиксабана в плазме крови была приблизительно на 30 % ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 кг до 85 кг; у пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30 % выше.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в том числе анти-FXa активности, МНО, протромбинового времени, АЧТВ) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (от 0,5 мг до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью FXa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях II и III фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.
- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к любому компоненту препарата.
- Клинически значимое кровотечение.
- При состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови; обострениях язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; бактериальном эндокардите; тромбоцитопении; тромбоцитопатиях; геморрагическом инсульте в анамнезе; недавно перенесенном

оперативном вмешательстве на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; при тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии.

- Тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.
- Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе.
- Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют).
- Беременность (данные о применении препарата отсутствуют).
- Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют).
- Одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, такими как любые антикоагулянтные препараты, нефракционированные гепарины, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин), производные гепарина (фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение при беременности

Во время доклинических исследований не обнаружено токсичности препарата в отношении репродуктивной функции. Имеются ограниченные сведения о применении препарата Эликвис® в период беременности. Применение апиксабана при беременности не рекомендуется.

Применение в период грудного вскармливания

В исследованиях на крысах, концентрация препарата в грудном молоке была во много раз выше таковой в плазме крови (Cmax примерно в 8 раз выше, AUC примерно в 30 раз выше), что может свидетельствовать об активном транспорте препарата в грудное молоко. Риск для младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. Нет сведений о выведении апиксабана или его метаболитов с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата Эликвис® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Влияние на фертильность

Апиксабан не влиял на фертильность в исследованиях на животных.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Опыт применения препарата с тромболитическими агентами для купирования острого ишемического инсульта ограничен.

Апиксабан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлд-Пью).

Апиксабан должен применяться с осторожностью при выполнении спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной/эпидуральной пункции (см. раздел «Особые указания»), а также у пациентов, получающих системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р- гликопротеина, такими как азоловые противогрибковые средства (в частности, кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Также следует соблюдать осторожность при применении апиксабана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного).

Риск развития кровотечений

Не рекомендуется применение препарата при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Необходимо прекратить применение препарата при появлении тяжелого кровотечения.

При возникновении осложнения в виде кровотечения, терапия препаратом должна быть остановлена; также необходимо установить источник кровотечения. Среди возможных вариантов остановки кровотечения могут быть рассмотрены хирургический гемостаз или трансфузия свежезамороженной плазмы, при жизнеугрожающих состояниях, которые невозможно контролировать с помощью вышеперечисленных методов, можно рассмотреть возможность введения рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa, хотя опыта применения этого фактора свертывания крови у пациентов, получающих терапию апиксабаном, на данный момент нет.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (в том числе с ацетилсалициловой кислотой) в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений.

Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра

В рамках клинических исследований Эликвис® не использовался у пациентов, перенесших неотложные оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, таким образом, эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучалась.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи.

В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

1. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава:
2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства).

У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней.

2. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки:

- При наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л)

3. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):
По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки.
Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца.

4. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):
По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА.

Применение у пациентов с нарушением функции почек
При нарушении функции почек легкой, средней или тяжелой степени со снижением клиренса креатинина до 15 мл/мин коррекции дозы апиксабана не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также у пациентов, находящихся на диализе, применение препарата Эликвис® не рекомендуется.
Применение у пациентов с нарушением функции печени
Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Эликвис® пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по классификации Чайлд-Пью), при этом коррекции дозы не требуется. Применение препарата у больных с тяжелой печеночной
недостаточностью не рекомендуется.
Применение у пожилых пациентов
Коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п.2 - применение при фибрилляции предсердий).
Масса тела
Коррекции дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п.2 - применение при фибрилляции предсердий).
Пол
Коррекции дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется.
Раса и этническое происхождение
Коррекции дозы препарата в зависимости от расы или этнического происхождения пациента не требуется.
Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами
Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Эликвис® и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается).

Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К

Перевод пациентов с терапии варфарином или другими антагонистами витамина К на терапию препаратом Эликвис® следует проводить при значении МНО у пациента ниже 2,0.

При переводе пациентов с терапии препаратом Эликвис® на варфарин или другие антагонисты витамина К следует продолжать терапию препаратом Эликвис® в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других антагонистов витамина К. Через 48 ч следует проконтролировать МНО перед приемом следующей дозы препарата Эликвис®. Совместный прием варфарина (или другого антагониста витамина К) и препарата Эликвис® следует продолжать до достижения МНО ≥ 2,0. При достижении МНО ≥ 2,0 прием препарата Эликвис® следует прекратить.

Хирургические и инвазивные процедуры

Эликвис® следует отменить по крайней мере за 48 ч до плановой операции или инвазивной процедуры с предполагаемым средним или высоким риском развития угрожающего жизни или клинически значимого кровотечения. Эликвис® следует отменить по крайней мере за 24 ч до плановой операции или инвазивной процедуры в случае, если предполагается низкий риск развития кровотечения или возможно кровотечение некритичной локализации, которое возможно легко контролировать. В случае если отложить процедуры невозможно, следует соблюдать особую осторожность, учитывая повышенный риск кровотечения. Также следует оценить соотношение рисков кровотечения и отдаления сроков операции.

При неклапанной фибрилляции предсердий обычно не требуется применение «терапии моста» в течении 24-48 ч после отмены апиксабана перед хирургическими вмешательствами.

Терапия апиксабаном после вмешательства должна быть возобновлена немедленно по достижении адекватного гемостаза.

Пациенты могут продолжать прием препарата Эликвис® во время проведения кардиоверсии.

При временном перерыве в лечении препаратом (случайном или преднамеренном) возрастает риск тромбоза. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости избегать перерывов в лечении препаратом. При временной остановке антикоагуляционной терапии по любым причинам она должна быть возобновлена как можно скорее.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Под частотой побочных реакций понимается: часто - ≥ 1/100, < 1/10, нечасто - ≥ 1/1000, < 1/100, редко - ≥ 1/10000, < 1/1000.

Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Нежелательные реакции были отмечены у 11 % пациентов, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Как и при применении других антикоагулянтов, кровотечение может возникнуть у пациентов с факторами риска, такими как органические поражения, которые могут сопровождаться кровотечением. Наиболее частыми побочными эффектами были анемия, кровотечение, гематомы, тошнота. Нежелательные реакции, развившиеся у пациентов, перенесших ортопедическое оперативное вмешательство, на фоне терапии апиксабаном представлены ниже.

Со стороны крови и лимфатической системы: *часто* – анемия (в том числе послеоперационная и постгеморрагическая, сопровождающаяся соответствующими

изменениями результатов лабораторных исследований), кровотечение (в том числе гематома, вагинальные и уретральные кровотечения); *нечасто* - тромбоцитопения (в том числе снижение количества тромбоцитов).

Со стороны иммунной системы: *редко* - гиперчувствительность.

Со стороны органа зрения: *редко* - кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *нечасто* - артериальная гипотензия (в том числе гипотензия во время процедуры).

Со стороны дыхательной системы: *нечасто* – носовое кровотечение; *редко* - кровохарканье.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* - тошнота; *нечасто* - желудочно-кишечное кровотечение (в том числе рвота с примесью крови и мелена), наличие неизмененной крови в кале; *редко* - ректальное кровотечение, кровотечение из десен.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: *нечасто* - повышение активности трансаминаз, в том числе повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: *редко* - мышечное кровоизлияние.

Со стороны мочевыделительной системы: *нечасто* - гематурия (в том числе соответствующие изменения результатов лабораторных исследований).

Прочие реакции: *часто* - закрытая травма; *нечасто* - кровоизлияния и кровотечение после выполнения инвазивных процедур (в том числе гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние в области разреза (в том числе гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства.

Профилактика инсультов и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Со стороны иммунной системы: *нечасто* - гиперчувствительность (включая реакции лекарственной гиперчувствительности, такие как кожная сыпь и анафилактические реакции, такие как аллергический отек).

Со стороны нервной системы: *нечасто* – внутричерепные кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния, субдуральные гематомы, кровоизлияния в спинномозговой канал, спинальная гематома.

Со стороны органа зрения: *часто* - кровоизлияния в ткани глазного яблока (в том числе кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *часто* – другие виды кровотечений, гематомы; *нечасто* - кровотечение в брюшную полость.

Со стороны дыхательной системы: *часто* – носовое кровотечение; нечасто - кровохарканье; *редко* - кровотечения в органы дыхательной системы (в том числе легочное альвеолярное кровотечение, гортанное и глоточное кровотечение).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* - желудочно-кишечное кровотечение (в том числе рвота с примесью крови и мелена), ректальное кровотечение, кровотечение из десен; *нечасто* – геморроидальное кровотечение, наличие неизмененной крови в кале, кровотечение в ротовую полость; *редко* - ретроперитонеальное кровоизлияние.

Со стороны мочевыделительной системы: *часто* - гематурия.

Со стороны репродуктивной системы: *нечасто* - межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения.

Реакции в месте введения: *нечасто* - кровотечение в месте введения.

Лабораторные показатели: *нечасто* - положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь.

Прочие реакции: *часто* - закрытая травма; нечасто – травматическое кровотечение, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза.

Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии

Со стороны крови и лимфатической системы: *редко* – геморрагическая анемия, геморрагический диатез, спонтанное возникновение гематом.

Со стороны нервной системы: *редко* – черепно-мозговые кровоизлияния, геморрагический инсульт.

Со стороны органа зрения: *нечасто* - кровоизлияние в конъюнктиву; *редко* - кровоизлияния в ткани глазного яблока, кровоизлияния в сетчатку, склеру, стекловидное тело.

Со стороны органов слуха: *редко* – ушные кровотечения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *часто* – гематомы; *редко* – перикардиальное кровотечение, другие виды кровотечений, кровотечение в брюшную полость, геморрагический шок.

Со стороны дыхательной системы: *часто* – носовое кровотечение; *нечасто* - кровохарканье; *редко* - легочное альвеолярное кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* - кровотечение из десен, *нечасто* - ректальное кровотечение, наличие неизмененной крови в кале, геморроидальное кровотечение, желудочно- кишечное кровотечение, кровая рвота; *редко* – мелена, анальное кровотечение, кровотечение из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение в ротовую полость, гематомы брюшной стенки, синдром Мэлори-Вейса, желудочное кровотечение, кровотечение в тонком кишечнике.

Со стороны кожных покровов: *нечасто* – кровоподтек, кровотечение из кожных покровов, *редко* – петехия, пурпура, повышенная склонность к кровотечениям, кровяная мозоль, кровотечение из кожных язв.

Со стороны опорно-двигательной системы: *редко* – кровоизлияние в мышцы.

Со стороны мочевыделительной системы: *часто* – гематурия, *редко* – кровотечения мочевыводящей системы.

Со стороны репродуктивной системы: *часто* – гиперменорея, *нечасто* – вагинальные кровотечения, метроррагия, *редко* - менометроррагия, маточное кровотечение, генитальные кровотечения, кровоизлияния в молочную железу, гематоспермия, маточные кровотечения после наступления менопаузы.

Реакции в месте введения и прочие реакции: *нечасто* – гематома в месте проведения инъекции, гематома в месте проведения пункции сосуда, кровотечение из раны, травматическая гематома, *редко* - кровотечение в месте инъекции, гематома в месте проведения инфузии, периорбитальная гематома, сосудистая псевдоаневризма, подкожная гематома, гематома во время и после проведения процедуры, гематурия после проведения процедуры, экстрадуральная гематома, субдуральное кровотечение, гематома почки.

Лабораторные показатели: *нечасто* – наличие крови в моче, положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь, *редко* – скрытая кровь, наличие эритроцитов в моче.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Антидот не известен. При передозировке возрастает риск кровотечений. Не ожидается, что применение гемодиализа при передозировке апиксабана будет эффективной мерой.

В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сутки в течение от 3 до 7 дней (25 мг, 2 раза в сутки, в течение 7 дней или 50 мг, 1 раз в сутки, в течение 3 дней); клинически значимых нежелательных эффектов при этом не отмечалось.

В случае передозировки данного препарата можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля.

При введении здоровым добровольцам активированного угля через 2 и 6 часов после приема апиксабана в дозе 20 мг, площадь под кривой концентрация-время (AUC) для апиксабана уменьшалась на 50 % и 27 % соответственно (Cmax не изменялось). Период полувыведения апиксабана уменьшался с 13,4 до 5,3 и 4,9 часа соответственно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Влияние других препаратов на фармакокинетику апиксабана

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина

Комбинация апиксабана с кетоконазолом (в дозе 400 мг, 1 раз в сутки), являющимся мощным ингибитором как изофермента CYP3A4, так и Р-гликопротеина, приводила к повышению среднего значения AUC апиксабана в 2 раза и среднего значения Cmax – в 1,6 раза. Коррекции дозы апиксабана при его комбинации с кетоконазолом не требуется, однако апиксабан должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми средствами, в частности кетоконазолом, или другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Препараты, не относящиеся к мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (например, дилтиазем, напроксен, амиодарон, верапамил, хинидин), по-видимому, приведут к повышению концентрации апиксабана в плазме крови в меньшей степени. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор Р-гликопротеина) в дозе 360 мг 1 раз в сутки, приводил к повышению средних значений AUC апиксабана в 1,4 раза и средних значений Cmax – в 1,3 раза. Напроксен (ингибитор Р-гликопротеина) при применении в дозе 500 мг у здоровых добровольцев вызывал повышение средних значений AUC и Cmax апиксабана в 1,5 и 1,6 раза, соответственно. При этом отмечалось повышение значений показателей свертывающей системы крови (протромбиновое время, МНО и АЧТВ). Однако при этом не наблюдалось влияния напроксена на индуцированную арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов, а также клинически значимого удлинения времени кровотечения.

Коррекции дозы апиксабана при комбинировании с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или Р-гликопротеина не требуется.

Индукторы изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина

Сочетание апиксабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина) приводило к снижению средних значений AUC и Cmax апиксабана

приблизительно на 54 % и 42 %, соответственно. По-видимому, сочетание апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови (примерно на 50 %). Коррекции дозы апиксабана при его комбинировании со средствами данной группы не требуется при назначении по показаниям: профилактика тромбоэмболии после эндопротезирования суставов, профилактика инсультов и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий и профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью. Во время применения для лечения тромбоза глубоких вен и ТЭЛА совместное применение апиксабана и мощных индукторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина не рекомендуется.

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВП

После совместного введения эноксапарина (однократно, в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно, в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных лекарственных средств на активность FXa.

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 325 мг, 1 раз в сутки) у здоровых людей отмечено не было.

Несмотря на результаты, полученные у здоровых добровольцев, некоторые чувствительные пациенты могут иметь более выраженное фармакокинетическое взаимодействие между апиксабаном и ингибиторами агрегации тромбоцитов.

Комбинирование апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг, 1 раз в сутки) или сочетанием клопидогрела (75 мг) и ацетилсалициловой кислоты (162 мг, 1 раз в сутки) или прасугреля (60 мг с последующей дозой 10 мг один раз в день) в I фазе клинического исследования не приводило к увеличению времени кровотечения или более выраженному угнетению агрегации тромбоцитов по сравнению с применением этих антиагрегантов в монотерапии. Повышение показателей системы свертывания крови (протромбинового времени, МНО и АЧТВ) соответствовало эффектам апиксабана при применении в монотерапии.

Не рекомендуется одновременно применять препараты, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, таких как: нефракционированный гепарин или производные гепарина (включая низкомолекулярные гепарины), олигосахариды, ингибирующие FXa (например, фондапаринукс), прямые ингибиторы тромбина II (например, дезирудин), тромболитические лекарственные средства, антагонисты рецепторов к гликопротеинам IIb/IIIa, дипиридамол, декстран, сульфинпиразон, антагонисты витамина К и другие пероральные антикоагулянты. Необходимо отметить, что нефракционированный гепарин возможно применять в дозах, необходимых для поддержки проходимости центрального венозного или артериального катетера. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава совместное назначение апиксабана с другими антиагрегантами или другими антитромботическими препаратами не рекомендуется.

Отмечалось статистически значимое повышение риска кровотечений при применении комбинации апиксабана с ацетилсалициловой кислотой или тройной антитромботической терапии (комбинации апиксабана, ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) у пациентов с

острым коронарным синдромом, имеющих многочисленные кардиальные и некардиальные сопутствующие заболевания.

При применении по показанию фибрилляция предсердий совместное применение апиксабана с одним или двумя антиагрегантами приводило к повышенному риску кровотечений, поэтому необходимо проводить как анализ польза-риск при назначении такой терапии, так и обеспечивать мониторинг пациентов.

Применение препарата совместно с мощными индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеина (такими как рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и препараты зверобоя продырявленного) может приводить к 50 % снижению концентрации препарата в плазме крови, поэтому такие комбинации должны применяться с осторожностью. Не рекомендуется совместное применение апиксабана с мощными индукторами CYP3A4 и Р- гликопротеина при применении апиксабана для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Комбинирование с другими лекарственными средствами

Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином. Комбинирование апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и Cmax апиксабана на 15 % и 18 %, соответственно, по сравнению с режимом монотерапии. Назначение апиксабана (в дозе 10 мг) с фамотидином (в дозе 40 мг) не оказывало влияния на значения AUC или Cmax апиксабана.

Влияние апиксабана на фармакокинетику других лекарственных средств

В исследованиях in vitro апиксабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC50) > 45 мкмоль/л) и в то же время слабо подавлял активность изофермента CYP2C19 (IC50 > 20 мкмоль/л) в концентрации, значительно превышающей максимальную концентрацию препарата в плазме крови при его клиническом применении. Апиксабан не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении он не будет оказывать влияния на клиренс препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами. Кроме того, апиксабан не ингибирует в значимой степени активность Р- гликопротеина.

В исследованиях у здоровых добровольцев апиксабан не изменял в значимой степени фармакокинетику дигоксина, напроксена или атенолола.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Риск кровотечений

У пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, требующими применения монотерапии или терапии комбинацией из двух антиагрегантных препаратов, следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск до начала одновременного применения с препаратом Эликвис®.

Эликвис® не рекомендуется применять у пациентов с заболеванием печени, сопровождающимся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.

У пациентов высокого риска после острого коронарного синдрома с наличием множественных как кардиальных, так и некардиальных сопутствующих заболеваний было показано значительное повышение риска кровотечения при совместном применении апиксабана и ацетилсалициловой кислоты или комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела по сравнению с плацебо.

Как и при применении других антикоагулянтов, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, принимающими Эликвис®, на предмет развития кровотечений. При развитии тяжелых кровотечений прием препарата Эликвис® следует отменить.

При развитии геморрагических осложнений необходимо отменить лечение препаратом и выполнить обследование на предмет выявления источника кровотечения. При необходимости назначают соответствующее лечение, в частности, хирургическую остановку кровотечения или трансфузию свежезамороженной плазмы крови.

Отмена терапии антикоагулянтами, в том числе апиксабаном, при активном кровотечении, перед плановым оперативным вмешательством или инвазивной процедурой может приводить к повышенному риску тромбозов. Следует избегать длительного прекращения терапии и, если необходимо временно прекратить терапию апиксабаном, то ее необходимо возобновить как можно скорее.

Оперативные вмешательства, связанные с переломом шейки бедра

В рамках клинических исследований Эликвис® не использовался у пациентов, перенесших неотложные оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, таким образом, эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучались.

Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих Эликвис®

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболий, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрастать при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 ч до введения первой дозы препарата Эликвис®. Клинический опыт применения апиксабана у пациентов с установленным интратекальным или эпидуральным катетером отсутствует. В случае необходимости данной ситуации, основываясь на фармакокинетических особенностях апиксабана, следует соблюдать интервал в 20-30 ч (т.е. 2 периода полувыведения) между последней принятой дозой апиксабана и удалением катетера, таким образом, как минимум одна доза апиксабана должна быть пропущена до удаления катетера. Аналогичное повышение риска может отмечаться при выполнении травматичных или многократных пункций эпидурального или субарахноидального пространств. Необходим частый мониторинг пациентов на предмет развития проявлений нарушений функции нервной системы (в частности, онемения или слабости нижних конечностей, нарушения функции кишечника или мочевого пузыря). При развитии таких нарушений необходимо выполнение экстренного обследования и лечения. Перед выполнением вмешательств на эпидуральных или субарахноидальных пространствах у

пациентов, получающих антикоагулянты, в том числе с целью профилактики тромбозов, необходима оценка соотношения потенциальной пользы и рисков.

Пациенты с искуственными клапанами сердца

Безопасность и эффективность препарата у пациентов с искуственными клапанами сердца с фибрилляцией предсердий и без нее не изучалась. Применение препарата Эликвис® для этой группы пациентов не рекомендуется.

Лечение тромбоза глубоких вен и ТЭЛА

Не рекомендуется заменять терапию нефракционированным гепарином на Эликвис® в период инициации терапии пациентов с ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, возможным проведением тромболизиса или тромбэктомии легочной артерии.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Эликвис® не оказывает существенного влияния на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

(Информация указывается только при упаковке на предприятии Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия):

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 1, 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 10 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 6 или 10 перфорированных блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.

По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 2, 6 или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 4 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 10 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 2, 6 или 10 перфорированных блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Или

(информация указывается только при упаковке на предприятии ОАО «АКРИХИН», Россия):

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 10 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 6 перфорированных блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.

По 10 таблеток в перфорированном блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 2 или 6 перфорированных блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.
Не использовать по окончании срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение
Бристол-Майерс Сквибб Компани, США
345, Парк-авеню, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США
Bristol-Myers Squibb Company, USA
345, Park Avenue, New York, New York, USA

(Информация указывается только при упаковке на предприятии Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия):
Производитель
Бристол-Майерс Сквибб Мэнюфэкчуринг Компани, Пуэрто-Рико
Стэйт Роад №3, км 77,5, Хумакао, Пуэрто Рико, 00791
Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company
State Road #3, km 77.5, Humacao, Puerto Rico,00791

Упаковка (первичная, вторичная)
Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия
Локалита Фонтана дел Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия
Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy
Localita Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italy

Выпускающий контроль качества
Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия
Локалита Фонтана дел Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия
Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy
Localita Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italy

Претензии потребителей направлять в адрес представительства фирмы в РФ:
ООО "Бристол-Майерс Сквибб", 105064,
г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 9,

тел.: +7 (495) 755-92-67.

Или

(информация указывается только при упаковке на предприятии ОАО «АКРИХИН», Россия):

Производитель

Бристол-Майерс Сквибб Мэнюфэкчуринг Компани, Пуэрто-Рико
Стэйт Роад №3, км 77,5, Хумакао, Пуэрто Рико, 00791
Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company
State Road #3, km 77.5, Humacao, Puerto Rico,00791

Упаковщик (первичная упаковка)

Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия
Локалита Фонтана дел Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия
Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy
Localita Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italy

Упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества

Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(ОАО «АКРИХИН»), Россия
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29
Тел./ факс: (495) 702-95-03
Open Joint Stock Company "Chemico-pharmaceutical works "AKRIKHIN" (OJSC "AKRIKHIN"), Russia
29 Kirova Str., Staraya Kupavna, Noginskiy district, Moscow region, 142450 Russia
Phone./ Fax (495) 702-95-03

Претензии потребителей направлять в адрес представительства фирмы в РФ:

ООО "Бристол-Майерс Сквибб", 105064,
г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 9,
тел.: +7 (495) 755-92-67.

Менеджер отдела регистрации и качества
ООО «Бристол-Майерс Сквибб» Е.В. Скороход