

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eliquis 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 2,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 51,43 mg laktose (se pkt. 4.4)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Gule, runde tabletter merket med 893 på den ene siden og 2½ på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥ 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse \geq II).

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne (se pkt. 4.4 for hemodynamisk ustabile LE-pasienter).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av VTE (VTEp): elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Anbefalt dose apiksaban er 2,5 mg tatt oralt to ganger daglig. Første dose bør tas 12 til 24 timer etter kirurgisk inngrep.

Legen må vurdere de potensielle fordeler av tidlig antikoagulasjon som VTE-profylakse så vel som risikoen for post-kirurgisk blødning når man bestemmer tid for administrasjon innenfor dette tidsvinduet.

Hos pasienter som har gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi

Anbefalt behandlingsvarighet er 32 til 38 dager.

Hos pasienter som har gjennomgått kneprotesekirurgi

Anbefalt behandlingsvarighet er 10 til 14 dager.

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF)

Anbefalt dose apiksaban er 5 mg tatt oralt to ganger daglig.

Dosereduksjon

Anbefalt dose av apiksaban er 2,5 mg tatt oralt to ganger daglig hos pasienter med NVAF og minst to av følgende karakteristika: alder ≥ 80 år, kroppsvekt ≤ 60 kg, eller serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l.

Behandlingen bør fortsettes over en lang periode.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTET)

Den anbefalte dosen av apiksaban for behandling av akutt DVT og behandling av LE er 10 mg tatt oralt 2 ganger daglig i de første 7 dagene etterfulgt av 5 mg tatt oralt 2 ganger daglig. Ifølge tilgjengelige medisinske retningslinjer bør kort varighet av behandling (minst 3 måneder) være basert på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering).

Den anbefalte dosen av apiksaban for forebygging av tilbakevendende DVT og LE er 2,5 mg tatt oralt 2 ganger daglig. Når forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg 2 ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg 2 ganger daglig eller med en annen antikoagulant, som angitt i Tabell 1 nedenfor (se også pkt. 5.1).

Tabell 1:

	Doseringsplan	Maks daglig dose
Behandling av DVT eller LE	10 mg 2 ganger daglig i de 7 første dagene	20 mg
	etterfulgt av 5 mg 2 ganger daglig	10 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og/eller LE etter fullført 6 måneders behandling for DVT eller LE	2,5 mg 2 ganger daglig	5 mg

Varigheten av den samlede behandlingen bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordelene med behandlingen mot risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, bør pasienten ta Eliquis umiddelbart og fortsette behandlingen to ganger daglig som tidligere.

Endring

Endring av behandling fra parenterale antikoagulantia til Eliquis (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose (se pkt. 4.5). Disse legemidlene bør ikke administreres samtidig.

Endring av behandling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Eliquis

Når pasienter settes over fra behandling med vitamin K-antagonister (VKA) til Eliquis, bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonal normalisert ratio (INR) er < 2 .

Endring fra Eliquis til VKA-behandling

Når pasienter settes over fra behandling med Eliquis til VKA-behandling, bør administrering av Eliquis fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering av Eliquis med VKA-behandling bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering av Eliquis og VKA-behandling bør fortsettes inntil INR er ≥ 2 .

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon gjelder følgende anbefalinger:

- ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp), for behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt), erdosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2),
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l forbundet med alder ≥ 80 år eller kroppsvekt ≤ 60 kg, er en dosereduksjon nødvendig og beskrevet over. Ved fravær av andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) gjelder følgende anbefalinger (se pkt. 4.4 og 5.2):

- ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp), for behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) skal apiksaban brukes med forsiktighet;
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF), skal pasientene motta laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig.

Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Eliquis er kontraindisert hos pasienter med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3)

Det er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

Skal brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med forhøyede leverenzymverdier alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT) >2 x ULN eller total bilirubin $\geq 1,5$ x ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor skal Eliquis brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandlingsstart med Eliquis, bør det utføres en leverfunksjonstest.

Kroppsvekt

VTEp og VTEt- Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAF - Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se *Dosereduksjon* i starten av pkt. 4.2).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre

VTEp og VTEt - Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2)

NVAF – Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se *Dosereduksjon* i starten av pkt. 4.2).

Konvertering (NVAF)

Pasienter kan fortsette behandling med apiksaban i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Eliquis hos barn og ungdom under 18 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

Eliquis bør svelges med vann, med eller uten mat.

For pasienter som ikke kan svelge hele tablettene kan Eliquis-tablettene knuses eller løses opp i vann eller i 5 % dekstrose i vann (D5W) eller eplejuice eller blandes med eplemos og umiddelbart administreres oralt (se pkt. 5.2). Eliquis-tablettene kan alternativt knuses og løses opp i 60 ml vann eller D5W og gis umiddelbart gjennom en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Knuste Eliquis-tabletter er stabile i vann, D5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv, klinisk signifikant blødning.
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).
- Lesjoner eller tilstand som vurderes som en signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Samtidig behandling med noen andre antikoagulantia f.eks. ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling (se pkt. 4.2) eller når UFH er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentral venøst eller arterielt kateter (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Som for andre antikoagulantia, skal pasienter som tar Eliquis overvåkes nøye for tegn til blødning. Det anbefales å brukes med forsiktighet ved tilstander der det er økt risiko for blødninger. Behandlingen med Eliquis bør avbrytes dersom det oppstår alvorlige blødninger (se pkt. 4.8 og 4.9).

Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig monitorering av eksponering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apiksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. overdose og akuttkirurgi (se pkt. 5.1).

Interaksjon med andre legemidler som påvirker homeostasen

På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av Eliquis og platehemmere øker risikoen for blødning (se pkt. 4.5).

Forsiktighet må utvises dersom pasienter behandles samtidig med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre.

Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering ikke anbefalt ved samtidig bruk av Eliquis (se pkt. 4.5).

Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med Eliquis.

I en klinisk studie på pasienter med atrieflimmer, viste samtidig bruk av ASA en økning i alvorlig blødningsrisiko med apiksaban fra 1,8 % per år til 3,4 % per år og økt blødningsrisiko på warfarin fra 2,7 % per år til 4,6 % per år. I denne kliniske studien var det begrenset (2,1 %) bruk av samtidig dobbelterapi med platehemmere.

I en klinisk studie på høyrisikopasienter med postakutt koronarsyndrom, karakterisert av flere kardiaale eller ikke-kardiaale komorbiditeter, som brukte ASA eller kombinasjonen av ASA og klopidogrel, viste en signifikant økning i risiko for ISTH ("International Society on Thrombosis and Haemostasis") alvorlige blødninger ble rapportert for apiksaban (5,13 % per år) sammenlignet med placebo (2,04 % per år).

Bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag

Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban.

Pasienter med mekaniske hjerteklaffer

Sikkerhet og effekt av Eliquis er ikke undersøkt hos pasienter med mekaniske hjerteklaffer, med eller uten atrieflimmer. Bruk av Eliquis er derfor ikke anbefalt ved denne tilstanden.

Kirurgi og invasive prosedyrer

Eliquis bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel.

Eliquis bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet til å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres.

Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes bør forsiktighet utvises, med hensyn til en økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen.

Eliquis bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert (for konvertering, se pkt. 4.2).

Midlertidig seponering

Seponering av antikoagulantia, inkludert Eliquis, for aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose hos pasientene. Avbrytelse av behandling bør unngås og dersom antikoagulasjon med Eliquis må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen startes på nytt så raskt som mulig.

Spinal/epidural anestesi eller punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal/epidural anestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epidural- eller spinalt hematoma som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural- eller intratekalkateter må fjernes minst 5 timer før første dose av Eliquis. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen vurdere mulige nytte mot risiko hos antikoagulerende pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse.

Det er ingen klinisk erfaring ved bruk av apiksaban samtidig med innlagt epidural- eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 x halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av

kateter, og minst én dose bør utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Som med alle nye antikoagulanter er erfaring med neuroaksial blokkade begrenset og ekstra forsiktighet anbefales derfor ved bruk av apiksaban ved neuroaksial blokkade.

Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi

Eliquis er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt av apiksaban ikke har blitt fastslått under disse kliniske forholdene.

Pasienter med aktiv kreft

Effekt og sikkerhet av apiksaban i behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) hos pasienter med aktiv kreft har ikke blitt fastslått.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Begrensede kliniske data kan tyde på at plasmakonsentrasjonen av apiksaban er forhøyet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) som kan føre til økende blødningsrisiko. For forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp), behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt), skal apiksaban brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

For forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf), bør pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) og pasienter med serum kreatinin 133 mikromol/l forbundet med alder \geq 80 år eller kroppsvekt \leq 60 kg bruke laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig. (se pkt. 4.2).

Da det er manglende klinisk erfaring hos pasienter med kreatininclearance $<$ 15 ml/min, eller hos pasienter som gjennomgår dialyse, er apiksaban derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Eldre

Økende alder kan øke blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Videre bør samtidig administrering av Eliquis med ASA hos eldre pasienter anvendes med forsiktighet på grunn av en potensielt høyere blødningsrisiko.

Kroppsvekt

Lav kroppsvekt ($<$ 60 kg) kan øke blødningsrisikoen (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Eliquis er kontraindisert hos pasienter med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Bør brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med forhøyede leverenzymmer $ALT/AST > 2 \times ULN$ eller total bilirubin $\geq 1.5 \times ULN$ var ekskludert i kliniske studier. Eliquis bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 5.2). Før behandlingsstart med Eliquis bør det utføres en leverfunksjonstest.

Interaksjon med hemmere av både cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glykoprotein (P-gp)

Bruk av Eliquis er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig mottar systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse legemidlene kan

fordoble apiksabaneksponeringen (se pkt. 4.5) eller mer når tilleggsfaktorer som forhøyer apiksabaneksponeringen (f.eks. alvorlig nedsatt nyrefunksjon) er tilstede.

Interaksjon med induktorer av både CYP3A4 og P-gp

Samtidig bruk av Eliquis med sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til ca. 50 % reduksjon i apiksabaneksponeringen. I en klinisk studie hos pasienter med atrieflimmer ble redusert effekt og en høyere blødningsrisiko observert ved samtidig administrasjon av apiksaban og sterke induktorer av både CYP3A4 og P-gp sammenlignet med apiksaban alene.

Hos pasienter som får systemisk behandling samtidig med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp gjelder følgende anbefalinger (se pkt. 4.5):

- for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og for forebygging av tilbakevendende DVT og LE bør apiksaban brukes med forsiktighet;
- for behandling av DVT og behandling av LE bør ikke apiksaban brukes, da effekten kan bli påvirket.

Hoftebruddskirurgi

Apiksaban har ikke blitt undersøkt i kliniske studier med pasienter som gjennomgår hoftebruddskirurgi for å evaluere effekt og sikkerhet hos disse pasientene. Derfor er det ikke anbefalt hos disse pasientene.

Laboratorieparametre

Koagulasjonstester [f.eks. protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)] påvirkes som forventet av virkningsmekanismen til apiksaban. Forandringer observert i disse koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose er små og underlagt høy grad av variabilitet (se pkt. 5.1).

Informasjon om hjelpestoffer

Eliquis inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hemmere av CYP3A4 og P-gp

Samtidig administrasjon av apiksaban med ketokonazol (400 mg én gang daglig) som er en sterk hemmer av både CYP3A4 og P-gp, førte til en fordobling i gjennomsnittlig AUC for apiksaban og 1,6 ganger økning i gjennomsnittlig C_{max} for apiksaban.

Bruk av Eliquis er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig behandles med sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (f. eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (for eks. ritonavir).(se pkt. 4.4).

Aktive substanser som ikke anses som sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, (f.eks diltiazem, naproksen, amiodaron, verapamil, kinidin) er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad. Diltiazem (360 mg én gang daglig) for eksempel, ansett som en moderat CYP3A4-hemmer og svak P-gp-hemmer, førte til 1,4 ganger økning i gjennomsnittlig AUC og 1,3 ganger økning i C_{max} for apiksaban. Naproksen (500 mg enkeltdose), en hemmer av P-gp, men ikke hemmer av CYP3A4, førte til 1,5 ganger og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. Ingen dosejustering er nødvendig når apiksaban administreres samtidig med mindre potente hemmere av CYP3A4 og/eller P-gp.

Induktorer av CYP3A4 og P-gp

Samtidig administrasjon av apiksaban og rifampicin, en sterk induktor av både CYP3A4 og P-gp, førte til tilnærmet 54 % og 42 % reduksjon i henholdsvis AUC og C_{max} for apiksaban. Samtidig bruk av apiksaban med andre sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apiksaban. Ingen dosejustering for apiksaban er nødvendig når slike legemidler administreres samtidig med disse legemidlene. Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp bør imidlertid apiksaban brukes med forsiktighet for forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og for forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia, blodplateaggregasjonshemmere og NSAIDs

På grunn av økt blødningsfare er samtidig behandling med andre antikoagulantia kontraindisert (se pkt. 4.3).

Etter kombinert administrasjon av enoksaparin (40 mg enkeltdose) med apiksaban (5 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på aktiviteten til anti-Faktor Xa.

Det var ikke evidens for farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner når apiksaban ble administrert samtidig med ASA 325 mg én gang daglig.

Samtidig administrasjon av apiksaban med klopidogrel (75 mg én gang daglig) eller med kombinasjonen av klopidogrel 75 mg og ASA 162 mg én gang daglig, eller med prasugrel (60 mg etterfulgt av 10 mg én gang daglig) i fase I-studier, ga ingen relevant økning i blødningstidsmønster (template bleeding time), ytterligere hemming av blodplateaggregasjon sammenlignet med administrasjon av antiblodplatemidler uten apiksaban. Økning i koagulasjonstester (PT, INR og aPTT) var konsistente med effekten av apiksaban alene.

Naproxen (500 mg), en hemmer av P-gp, førte til 1,5 ganger og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. Tilsvarende økninger i koagulasjonstester ble observert for apiksaban. Ingen forandringer ble observert på effekten av naproxen på arakidonsyreindusert blodplateaggregasjon og ingen klinisk relevant forlengelse av blødningstid ble observert etter samtidig administrasjon av apiksaban og naproxen.

På tross av disse funnene kan det være individer som har en mer uttalt farmakodynamisk respons når platehemmere administreres sammen med apiksaban. Eliquis bør brukes med forsiktighet når gitt samtidig med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) fordi disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen. Signifikant økning i blødningsrisiko er rapportert med trippelkombinasjonen av apiksaban, ASA og klopidogrel i en klinisk studie med pasienter med akutt koronarsyndrom (se pkt. 4.4).

Legemidler forbundet med alvorlige blødninger er ikke anbefalt samtidig med Eliquis, slik som: trombolytiske midler, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tienopyridin (f.eks. klopidogrel), dipyridamol, dextran og sulfinpyrazon.

Andre samtidige behandlinger

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert når apiksaban ble administrert samtidig med atenolol eller famotidin. Samtidig administrasjon av apiksaban 10 mg med atenolol 100 mg hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til apiksaban. Etter samtidig administrasjon av de to legemidlene var gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban 15 % og 18 % lavere enn når det ble administrert alene. Administrasjonen av apiksaban 10 mg med famotidin 40 mg hadde ingen effekt på AUC eller C_{max} for apiksaban.

Effekten av apiksaban på andre legemidler

In vitro-studier av apiksaban viste ingen hemmende effekt på aktiviteten til CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) og viste svak hemmende effekt på aktiviteten av CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) ved konsentrasjoner som er signifikant høyere enn høyeste plasmakonsentrasjon observert hos pasienter. Apiksaban induerte ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ved en konsentrasjon på opptil $20 \mu M$. Derfor forventes det ikke at apiksaban endrer metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av disse enzymene. Apiksaban er ikke en signifikant hemmer av P-gp.

I studier gjort på friske personer, som beskrevet under, endret ikke apiksaban farmakokinetikken til digoksin, naproksen eller atenolol i betydelig grad.

Digoksin

Samtidig administrasjon av apiksaban (20 mg én gang daglig) og digoksin (0,25 mg én gang daglig), et P-gp substrat, påvirket ikke AUC eller C_{max} for digoksin. Apiksaban hemmer derfor ikke P-gp mediert substrattransport.

Naproksen

Samtidig administrasjon av enkeltdoser av apiksaban (10 mg) og naproksen (500 mg), et vanlig brukt NSAID, hadde ikke effekt på AUC eller C_{max} for naproksen.

Atenolol

Samtidig administrasjon av en enkeltdose med apiksaban (10 mg) og atenolol (100 mg), en vanlig betablokker, endret ikke farmakokinetikken til atenolol.

Aktivt kull

Administrering av aktivt kull reduserer apiksabaneksponering (se pkt. 4.9).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av apiksaban hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksicitet. Apiksaban er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om apiksaban eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av apiksaban i melk. Hos rotter ble det funnet et høyt forhold melk/maternal plasma (C_{max} rundt 8, AUC rundt 30), antakeligvis på grunn av aktiv transport til melken. En risiko for nyfødte og spedbarn kan ikke utelukkes.

En beslutning må tas om enten ammingen skal opphøre eller behandlingen med Eliquis skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Studier på dyr dosert med apiksaban viste ingen effekt på fertilitet. (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eliquis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til apiksaban har blitt undersøkt i syv kliniske studier, fase III, hvor mer enn 21 000 pasienter var inkludert: mer enn 5000 pasienter i VTEp-studier, mer enn 11 000 pasienter i

NVAF-studier og mer enn 4000 pasienter i VTE-behandlingsstudier (VTEt), med en gjennomsnittlig total eksponering på henholdsvis 20 dager, 1,7 år og 221 dager (se pkt. 5.1).

Vanlige bivirkninger var blødning, kontusjon, neseblødning og hematom (se tabell 2 for bivirkningsprofil og forekomst ved indikasjon).

I VTEp-studiene opplevde totalt 11 % av pasientene som ble behandlet med apiksaban 2,5 mg to ganger daglig bivirkninger. Den totale forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apiksaban var 10 % i apiksaban vs enoxaparinstudier.

I NVAF-studiene var den totale forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apiksaban 24,3 % i apiksaban vs warfarinstudien, og 9,6% i apiksaban vs acetylsalisylsyre studien. I apiksaban vs warfarinstudien var forekomsten av ISTH alvorlige gastrointestinale blødninger (inkludert øvre GI, nedre GI, og rektal blødning) med apiksaban 0,76 %/år. Forekomsten av ISTH alvorlig intraokulær blødning med apiksaban var 0,18 %/år.

I VTEt-studiene var den totale forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apiksaban 15,6 % i apiksaban vs enoxaparin/warfarinstudien og 13,3 % i apiksaban vs placebostudien (se pkt. 5.1).

Tabell over bivirkninger

Tabell 2 viser bivirkninger rangert etter organklasser og forekomst etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) for henholdsvis VTEp, NVAF og VTEt.

Tabell 2

Organklasser	Forebygging av VTE hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp)	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			
Anemi	Vanlige	-	-
Trombocytopeni	Mindre vanlige	-	-
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			
Hypersensibilitet, allergisk ødem og anafylaksi	Sjeldne	Mindre vanlige	-
Kløe (pruritus)	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige*
<i>Nevrologiske sykdommer</i>			
Hjerneblødning	-	Mindre vanlig	Sjeldne
<i>Øyesykdommer</i>			
Blødning i øyet (inkludert konjunktival blødning)	Sjeldne	Vanlige	Mindre vanlige
<i>Karsykdommer</i>			
Blødninger, hematom	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypotensjon (inkludert hypotensjon i forbindelse med operasjoner)	Mindre vanlige	-	-
Intra-abdominal blødning	-	Mindre vanlig	-
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			
Neseblødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hemoptyse	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Organklassesystem	Forebygging av VTE hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp)	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTET)
Blødning i luftveiene	-	Sjeldne	Sjeldne
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			
Kvalme	Vanlige	-	-
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige	-Vanlige	Vanlige
Hemoroideblødninger, blødning i munn	-	Mindre vanlige	-
Hematochezi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Rektalblødning, tannkjøttblødning	Sjeldne	Vanlige	Vanlige
Retroperitoneal blødning	-	Sjeldne	-
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			
Økt transaminaser, økt aspartat aminotransferase, økt gamma-glutamyltransferase, unormal leverfunksjonstest, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod	Mindre vanlige	-	-
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>			
Hudutslett	-	Mindre vanlige	-
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			
Muskeblødning	Sjeldne	-	-
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			
Hematuri	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			
Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning	-	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>			
Blødning på administrasjonsstedet	-	Mindre Vanlige	-
<i>Undersøkelser</i>			
Okkult blod positiv	-	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>			
Kontusjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Blødninger etter operasjon (inkludert hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter) sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkludert hematom på snittstedet), operasjonsblødninger	Mindre vanlige	-	-
Traumatisk blødning, postoperativ blødning, blødning på snittstedet	-	Mindre vanlige	Mindre vanlige

* Det var ingen tilfeller av generell kløe (pruritus) i CV185057 (langtids forebygging av VTE)

Bruken av Eliquis kan være assosiert med økt fare for okkult eller synlig blødning fra hvilket som helst organ eller vev, som igjen kan resultere i posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad kan variere i forhold til område og grad eller blødningsomfanget (se pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen antidot for Eliquis. Overdose med apiksaban kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen avsluttes og årsaken til blødningen må undersøkes. Initierting av passende behandling, som for eksempel kirurgisk hemostase eller transfusjon av friskt, frossent plasma, bør vurderes.

I kontrollerte kliniske studier viste apiksaban administrert oralt hos friske personer i doser opp til 50 mg daglig i 3 til 7 dager (25 mg to ganger daglig (BID) i 7 dager eller 50 mg én gang daglig (OD) i 3 dager) ingen kliniske relevante bivirkninger.

Administrasjon av aktivt kull hos friske personer 2 og 6 timer etter inntak av 20 mg apiksaban reduserte gjennomsnittlig AUC med henholdsvis 50 % og 27 %, og hadde ingen påvirkning på C_{max} . Gjennomsnittlig halveringstid av apiksaban ble redusert fra 13,4 timer da apiksaban ble administrert alene til henholdsvis 5,3 timer og 4,9 timer, da aktivt kull ble administrert 2 og 6 timer etter apiksaban. Derfor kan aktivt kull vurderes ved behandling av overdose eller uheldig inntak av apiksaban.

Hvis livstruende blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av metodene nevnt ovenfor, kan administrasjon av protrombinkompleksskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa vurderes. Reversering av Eliquis' farmakodynamiske effekter, vist ved endringer i analyser av trombindannelse, var tydelig på slutten av infusjonen og baselineverdier ble oppnådd 4 timer etter oppstart med en 30 minutters infusjon med 4-faktor protrombinkompleksskonsentrat hos friske personer. Det finnes imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av 4-faktor protrombinkompleksskonsentrat-produkter for reversering av blødninger hos personer som har fått Eliquis. Det er foreløpig ingen erfaring med bruk av rekombinant faktor VIIa hos individer som får apiksaban. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa kan vurderes og titreres avhengig av bedringen av blødningen.

Dersom det er alvorlige blødninger så bør det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet.

Hemodialyse reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (ESRD), når en enkeltdose apiksaban 5 mg ble gitt oralt. Hemodialyse anses derfor ikke som en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: B01AF02

Virkningsmekanisme

Apiksaban er en potent, oral, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Den krever ikke antitrombin III for antitrombotisk aktivitet. Apiksaban hemmer fritt og trombebundet faktor Xa, og protrombinaseaktivitet. Apiksaban har ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon, men hemmer indirekte trombinindusert blodplateaggregasjon. Ved å inhibere faktor Xa, hindrer apiksaban generering av trombin og utviklingen av blodpropp. Prekliniske studier av apiksaban i dyremodeller har vist antitrombotisk effekt i forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen.

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske effektene til apiksaban reflekterer virkningsmekanismen (faktor Xa-hemming). Som et resultat av faktor Xa-hemming, forlenger apiksaban koagulasjonstestene som for eksempel protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT). Endringer observert i disse koagulasjonstestene ved foreventet terapeutisk dose er små og underlagt høy grad av variabilitet. De anbefales ikke til testing av de farmakodynamiske effektene til apiksaban. Ved analyser av trombindannelse reduserte apiksaban det endogene trombinpotensialet, et mål for trombindannelse i humant plasma.

Apiksaban viser også anti-faktor Xa-aktivitet som fremgår av reduksjon i enzymaktiviteten til faktor Xa i flere kommersielle ”anti-FXa-kits”, resultatene varierer imidlertid fra et kit til et annet. Data fra kliniske studier er kun tilgjengelig for Rotachrom® Heparin kromogenanalysen. Anti-faktor Xa-aktivitet viser en nær direkte lineær sammenheng med plasmakonsentrasjonen av apiksaban, og når maksimalverdi på samme tid som apiksaban når maksimale plasmakonsentrasjoner. Forholdet mellom plasmakonsentrasjonen av apiksaban og anti-faktor Xa-aktivitet er tilnærmet lineær over et bredt doseområde for apiksaban.

Tabell 3 nedenfor viser beregnet steady state eksponering og anti-faktor Xa aktivitet for hver indikasjon. Hos pasienter som bruker apiksaban for forebygging av VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi, var fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner mindre enn 1,6 ganger. Hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som bruker apiksaban for forebygging av slag og systemisk embolisme, viser resultatene en fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 1,7 ganger. Hos pasienter som tar apiksaban for behandling av DVT og LE eller forebygging av tilbakevendende DVT og LE, viser resultatene en fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 2,2 ganger.

Tabell 3: Beregnet apiksaban steady-state eksponering og anti-Xa aktivitet

	Apix. C_{maks} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-Xa aktivitet maks (IE/ml)	Apix. anti-Xa aktivitet min (IE/ml)
	Median [5., 95. persentil]			
<i>Forebygging av VTE: elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi</i>				
2,5 mg to ganger daglig	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<i>Forebygging av slag og systemisk embolisme: NVAF</i>				
2,5 mg to ganger daglig*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg to ganger daglig	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)</i>				
2,5 mg to ganger daglig	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0,46, 2.5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg to ganger daglig	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0,91, 5,2]	1.0 [0,33, 2,9]
10 mg to ganger daglig	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1,8, 10,8]	1.9 [0,64, 5,8]

* Populasjonsbasert dosejustering ved 2 av 3 dosereduksjonskriterier i ARISTOTLE-studien.

Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig eksponeringsovervåking, kan det være nyttig med en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa analyse i spesielle situasjoner hvor kunnskap om apiksabaneksponering kan bidra til kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdose og akuttkirurgi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebygging av VTE (VTEp): elektiv hofte- eller kneprotese kirurgi

Det kliniske programmet for apiksaban ble utformet for å demonstrere effekt og sikkerhet av apiksaban ved forebygging av VTE hos et bredt spekter av voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte eller kneprotese kirurgi. Totalt 8464 pasienter ble randomisert i to pivotale, dobbeltblinde, multinasjonale studier hvor apiksaban 2,5 mg gitt oralt to ganger daglig (4236 pasienter) og enoksaparin 40 mg én gang daglig (4228 pasienter) ble sammenlignet. Inkludert i denne totalen var 1262 pasienter (618 i apiksabangruppen) 75 år eller eldre, 1004 pasienter (499 i apiksabangruppen) med lav kroppsvekt (≤ 60 kg), 1495 pasienter (743 i apiksabangruppen) med BMI ≥ 33 kg/m², og 415 pasienter (203 i apiksabangruppen) med moderat nedsatt nyrefunksjon.

ADVANCE-3-studien inkluderte 5407 pasienter som gjennomgikk elektiv hofteprotese kirurgi, og ADVANCE-2 studien inkluderte 3057 pasienter som gjennomgikk elektiv kneprotese kirurgi. Personene fikk enten apiksaban 2,5 mg gitt oralt to ganger daglig (po bid) eller enoksaparin 40 mg administrert subkutant én gang daglig (sc od). Den første apiksabandosen ble gitt 12-24 timer etter kirurgi, mens enoksaparin ble startet 9 til 15 timer før kirurgi. Både apiksaban og enoksaparin ble gitt i 32-38 dager i ADVANCE-3-studien og i 10-14 dager i ADVANCE-2-studien.

Basert på pasientens medisinske historie i den undersøkte populasjonen i ADVANCE 3 og ADVANCE 2 (8464 pasienter), hadde 46% hypertensjon, 10% hyperlipidemi, 9% diabetes, og 8% koronar hjertesykdom.

Apiksaban viste en statistisk større reduksjon i det primære endepunktet, en kombinasjon av alle VTE/alle dødsårsaker, og i det viktige VTE-endepunktet, en kombinasjon av proksimal DVT, ikke-fatal LE, og VTE-relatert død, sammenlignet med enoksaparin for både elektiv hofte- og kneprotese kirurgi (se tabell 4).

Tabell 4: Effekteresultater fra pivotale fase III-studier

Studie	ADVANCE-3 (hofte)			ADVANCE-2 (kne)		
	Apiksaban	Enoksaparin	p-verdi	Apiksaban	Enoksaparin	p-verdi
Studiebehandling	2,5 mg po	40 mg sc én		2,5 mg po	40 mg sc én	
Dosering	to ganger	gang daglig		to ganger	gang daglig	
Behandlingsvarighet	daglig	35 ± 3 d		daglig	12 ± 2 d	
	35 ± 3 d			12 ± 2 d		
Total VTE/alle dødsårsaker						
Antall hendelser/personer	27/1,949	74/1,917	< 0,0001	147/976	243/997	< 0,0001
Hendelsesrate	1,39 %	3,86 %		15,06 %	24,37 %	
Relativ risiko	0,36			0,62		
95 % KI	(0,22, 0,54)			(0,51, 0,74)		
Alvorlig VTE						
Antall hendelser/personer	10/2,199	25/2,195	0,0107	13/1,195	26/1,199	0,0373
Hendelsesrate	0,45 %	1,14 %		1,09 %	2,17 %	
Relativ Risiko	0,40			0,50		
95 % KI	(0,15, 0,80)			(0,26, 0,97)		

Sikkerhetsendepunktene alvorlig blødning, kombinasjonen av alvorlig og klinisk relevant ikke-alvorlig (CRNM) blødning og all blødning, viste tilsvarende rater for pasienter behandlet med apiksaban 2,5 mg sammenlignet med enoksaparin 40 mg (se tabell 5). Alle blødningskriteriene inkluderte blødning på kirugistedet.

Tabell 5: Blødningsresultater fra pivotale fase III-studier*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2.5 mg po to ganger daglig 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 35 ± 3 d	Apiksaban 2.5 mg po to ganger daglig 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 12 ± 2 d
Alle som ble behandlet	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508
Behandlingsperiode¹				
Alvorlig	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatal	0	0	0	0
Alvorlig + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Alle	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
Postoperativ behandlingsperiode²				
Alvorlig	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatal	0	0	0	0
Alvorlig + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Alle	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

* Alle blødningskriterier inkluderte blødning på kirurgistedet

¹ Inkluderer hendelser som inntraff etter første dose med enoksaparin (før kirurgi)

² Inkluderer hendelser som inntraff etter første dose med apiksaban (etter kirurgi)

Den generelle forekomsten av bivirkninger i form av blødninger, anemi og unormale transaminaser (f.eks. ALAT-nivåer) var i antall lavere hos pasienter på apiksaban sammenlignet med enoksaparin i fase II- og III-studiene av pasienter med elektiv hofte- og kneprotesekirurgi.

I studien med pasienter som hadde gjennomgått kneprotesekirurgi ble det i behandlingsperioden sett 4 tilfeller av LE i apiksabangruppen mot ingen tilfeller i enoksaparingruppen. Det er ikke funnet noen forklaring på dette høyere antallet LE.

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF)

Totalt 23 799 pasienter var randomisert i det kliniske programmet (ARISTOTLE: apiksaban vs warfarin, AVERROES: apiksaban vs ASA) inkludert 11 927 randomiserte til apiksaban. Programmet var designet for å vise effekt og sikkerhet av apiksaban ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) og én eller flere ytterligere risikofaktorer slik som:

- tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA)
- alder ≥ 75 år
- hypertensjon
- diabetes mellitus
- symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse ≥ II)

ARISTOTLE-studien

I ARISTOTLE-studien ble totalt 18 201 pasienter randomisert til en dobbelblind behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter [4,7 %], se pkt. 4.2) eller warfarin (mål for INR område 2,0-3,0), pasientene ble eksponert for studielegemiddel i gjennomsnittlig 20 måneder.

Gjennomsnittlig alder var 69,1 år, gjennomsnittlig CHADS₂-score var 2,1 og 18,9 % av pasientene hadde tidlige hatt slag eller TIA.

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet til det primære endepunktet for forebygging av slag (blødende eller iskemisk) og systemisk embolisme (se tabell 6) sammenlignet med warfarin.

Tabell 6: Effektutfall hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apiksaban n=9120 n (%/år)	Warfarin n=9081 n (%/år)	Hazard ratio (95% KI)	p-verdi
Slag eller systemisk embolisme	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Blødende	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Systemisk embolisme	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

For pasienter som ble randomisert til warfarin var median prosent av tid i terapeutisk område (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apiksaban viste en reduksjon av slag og systemisk emboli i forhold til warfarin på tvers av de ulike nivåene av senter TTR, innenfor den høyeste kvartil av TTR i henhold til senter, var hazard ratio for apiksaban vs warfarin 0,73 (95 % KI, 0,38, 1,40).

De viktigste sekundære endepunktene for alvorlige blødninger og død av uansett årsak, ble undersøkt i en forhåndsspesifisert, rangert teststrategi for å kontrollere samlede type 1-feil i studien. Statistisk signifikant overlegenhet ble også oppnådd i de viktigste sekundære endepunktene for både alvorlige blødninger og død av uansett årsak (se tabell 7). Med forbedret monitorering av INR avtar de observerte fordelene med apiksaban sammenlignet med warfarin med hensyn til død uansett årsak.

Tabell 7: Sekundære endepunkter hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien.

	Apiksaban n=9088 n (%/år)	Warfarin n=9052 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Blødningsutfall				
Alvorlig*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Fatalt	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniell	52 (0,33)	122 (0,80)		
Alvorlig + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Alle	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Andre endepunkter				
Død uansett årsak	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Hjerteinfakt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

*Alvorlige blødninger definert ihht, "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH) kriterier.

Samlet seponeringsgrad på grunn av bivirkninger var 1,8 % for apiksaban og 2,6 % for warfarin i ARISTOTLE-studien.

Resultatene av effekten for forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert CHADS₂-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status av nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med de primære effektresultatene for den samlede undersøkte populasjonen.

Forekomsten av ISTH alvorlige gastrointestinale blødninger (inkludert øvre GI, lavere GI og rektalblødning) var 0,76 %/år med apiksaban og 0,86 %/år med warfarin.

Resultatene for alvorlige blødninger for forhåndsspesifiserte undergrupper inkludert CHADS₂-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status for nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med resultatene for den samlede studerte populasjonen.

AVERROES-STUDIEN

I AVERROES-studien ble totalt 5598 pasienter som ble vurdert som uegnet for VKA av utprøver, randomisert til behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter [6,4 %], se pkt. 4.2) eller ASA. ASA ble gitt én gang daglig med 81 mg dose (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) utifra utprøvers skjønn. Pasientene ble eksponert for studert legemiddel for gjennomsnittlig 14 måneder. Gjennomsnittlig alder var 69,9 år, gjennomsnittlig CHADS₂-score var 2,0 og 13,6 % av pasientene hadde tidligere hatt slag eller TIA.

Vanlige grunner til uegnethet for VKA-behandling i AVERROES-studien var at pasienten var ute av stand/hadde liten sannsynlighet for å oppnå INR med ønsket intervall (42,6 %), pasienten nektet behandling med VKA (37,4 %), CHADS₂-score = 1 og at legen ikke anbefalte VKA (21,3 %), pasienten kunne ikke påberegnes til å følge instruksjonene for VKA-legemiddel (15,0 %) og vanskeligheter/forventede vanskeligheter med å kontakte pasienter i tilfelle hvor doseendringer hastet (11,7 %).

AVERROES ble stoppet tidlig basert på en anbefaling av den uavhengige "Data Monitoring Committee" på grunn av klare beviser for reduksjon av slag og systemisk embolisme med en akseptert sikkerhetsprofil.

Samlede seponeringsrate på grunn av bivirkninger var 1,5 % for apiksaban og 1,3 % for ASA i AVERROES-studien.

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet i det primære endepunktet for forebygging av slag (blødende, iskemisk eller uspesifisert) eller systemisk embolisme (se tabell 8) sammenlignet med ASA.

Tabell 8: Viktige effektresultater hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien

	Apiksaban n=2807 n (%/år)	ASA n=2791 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Slag eller systemisk embolisme*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Blødende	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Systemisk embolisme	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Slag, systemisk embolisme, MI eller vaskulær død*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Hjerteinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Vaskulær død	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Død av uansett årsak†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Vurdert av sekvensiell testingsstrategi designet for å kontrollere samlede type I feil i studien

† Sekundært endepunkt.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige blødninger mellom apiksaban og ASA (se tabell 9).

Tabell 9: Tilfeller av blødninger hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien.

	Apiksaban n=2798 n (%/år)	ASA n=2780 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Alvorlig*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Fatalt, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniell, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Alvorlig + CRNM	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Alle	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

*Alvorlige blødninger definert iht. "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH) kriterier.

† Klinisk relevant ikke-alvorlig

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTE)

Det kliniske programmet (AMPLIFY: apiksaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban versus placebo) ble designet for å demonstrere effekt og sikkerhet av apiksaban for behandling av DVT og/eller LE (AMPLIFY), og utvidet behandling for forebygging av tilbakevendende DVT og/eller LE etter 6 til 12 måneder med antikoagulasjonsbehandling for DVT og/eller LE (AMPLIFY-EXT). Begge studiene var randomiserte, parallellgruppe, dobbel-blindet, multinasjonale studier med pasienter med symptomatisk proksimal DVT eller symptomatisk LE. Alle de viktigste sikkerhets- og effektendepunktene ble bekreftet av en uavhengig blindet komité.

AMPLIFY-STUDIEN

I AMPLIFY-studien ble totalt 5395 pasienter randomisert til behandling med apiksaban 10 mg to ganger daglig oralt i 7 dager, etterfulgt av apiksaban 5 mg to ganger daglig oralt i 6 måneder, eller enoxaparin 1 mg/kg to ganger daglig subkutant i minst 5 dager (inntil INR \geq 2) og warfarin (måleområde for INR 2,0-3,0) peroralt i 6 måneder.

Gjennomsnittsalder var 56,9 år og 89,8 % av randomiserte pasienter hadde uprovoserte VTE-hendelser.

For pasienter randomisert til warfarin var gjennomsnittlig tid i terapeutisk område (INR 2,0-3,0) på 60,9 %. Apiksaban viste en reduksjon i tilbakevendende symptomatisk VTE eller VTE-relatert død på tvers av de ulike nivåene av senter TTR. Innenfor den høyeste kvartilen av TTR i henhold til senter, var den relative risikoen for apiksaban vs enoxaparin/warfarin 0,79 (95 % KI, 0,39, 1,61).

I studien viste apiksaban seg å være 'non-inferior' (ikke dårligere) i forhold til enoxaparin/warfarin i det kombinerte primære endepunktet av bekreftet tilbakevendende symptomatisk VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller VTE-relatert død (se tabell 10).

Tabell 10: Effekteresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n=2609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin in n=2635 n (%)	Relativ risiko (95% KI)
VTE- eller VTE-relatert død	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
LE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-relatert død	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller død uansett årsak	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE eller CV-relatert død	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, VTE-relatert død, eller alvorlig blødning	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* 'Non-inferior' (ikke dårligere) sammenlignet med enoxaparin/warfarin (p-verdi < 0,0001)

Effekt av apiksaban i behandling av VTE var konsistent mellom pasienter som ble behandlet for en LE [Relativ risiko 0,9; 95% KI (0,5, 1,6)] eller DVT [Relativ risiko 0,8; 95% KI (0,5, 1,3)]. Effekt på tvers av undergrupper, inkludert alder, kjønn, kroppsmasseindeks (BMI), nyrefunksjon, omfang av indeks LE, plassering av DVT-trombe, og tidligere parenteral bruk av heparin var generelt konsistent.

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlig blødning. I studien var apiksaban statistisk bedre enn enoxaparin/warfarin for det primære sikkerhetsendepunktet [relativ risiko 0,31, 95 % konfidensintervall (0,17, 0,55), P-verdi < 0,0001] (se tabell 11).

Tabell 11: Blødningsresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n=2676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarin n=2689 n (%)	Relativ risiko (95% KI)
Alvorlige	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Alvorlige + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Mindre	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Alle	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Bekreftet alvorlig blødning og CRNM-blødning på alle anatomiske områder var generelt lavere i apiksaban-gruppen sammenlignet med enoxaparin/warfarin-gruppen. Bekreftet ISTH alvorlig gastrointestinal blødning oppstod hos 6 (0,2 %) apiksaban-behandlede pasienter og 17 (0,6 %) enoxaparin/Warfarin-behandlede pasienter.

AMPLIFY-EXT STUDIE

I AMPLIFY-EXT-studien ble totalt 2482 pasienter randomisert til behandling med apiksaban 2,5 mg to ganger daglig oralt, apiksaban 5 mg to ganger daglig oralt, eller placebo i 12 måneder etter å ha fullført 6 til 12 måneder med innledende antikoagulasjonsbehandling. Av disse deltok 836 pasienter (33,7 %) i AMPLIFY-studien forut for inkludering i AMPLIFY-EXT-studien.

Gjennomsnittsalder var 56,7 år og 91,7 % av randomiserte pasienter hadde uprovoserte VTE-hendelser.

I studien var begge doser av apiksaban statistisk bedre enn placebo for det primære endepunktet symptomatisk, tilbakevendende VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller død uansett årsak (se tabell 12).

Tabell 12: Effekteresultater i AMPLIFY-EXT-studien

	Apiksaban	Apiksaba n	Placebo	Relativ risiko (95 % KI)	
	2,5 mg (n=840)	5,0 mg (n=813)	(n=829)	Apix 2,5 mg vs. Placebop	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Tilbakevendende VTE eller død uansett årsak	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [‡]	0,19 (0,11, 0,33) [‡]
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
LE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Død uansett årsak	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Tilbakevendende VTE eller VTE- relatert død	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Tilbakevendende VTE eller CV- relatert død	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Ikke-fatal DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Ikke-fatal LE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
VTE-relatert død	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

[‡]p-verdi < 0,0001

* For pasienter med mer enn én hendelse som bidro til det sammensatte endepunktet, ble bare den første hendelsen rapportert (for eksempel hvis en person opplevde både en DVT og deretter en LE, ble bare DVT rapportert)

[†] Enkelte pasienter kunne oppleve mer enn én hendelse, og ble representert i begge klassifiseringene

Apiksabaneffekten for forebygging av tilbakefall av en VTE ble opprettholdt på tvers av undergrupper, inkludert alder, kjønn, BMI og nyrefunksjon.

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlige blødninger i behandlingsperioden. I studien var forekomsten av alvorlig blødning for begge apiksabandosene ikke statistisk forskjellig fra placebo. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige + CRNM, mindre, og all blødning, mellom apiksaban 2,5 mg to ganger daglig og placebo gruppene (se tabell 13).

Tabell 13: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studien

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativ risiko (95 % KI)	
	2,5 mg (n=840)	5,0 mg (n=811)	(n=826)	Apix 2,5 mg Vs. placebo	Apix 5,0 mg Vs. placebo
	n (%)				
Alvorlige	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Alvorlige + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Mindre	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Alle	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Bekreftet ISTH alvorlig gastrointestinal blødning oppstod hos én (0,1 %) apiksabanbehandlet pasient på dosen 5 mg to ganger daglig, ingen pasienter på dosen 2,5 mg to ganger daglig, og én (0,1 %) pasient som fikk placebo

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen med å fremlegge studieresultater for Eliquis ved venøs og arteriell embolisme og trombose i en eller flere deler av den pediatrike populasjonen (se pkt 4.2 for mer informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten til apiksaban er tilnærmet 50 % for doser opptil 10 mg. Apiksaban blir raskt absorbert med maksimal konsentrasjon (C_{max}) 3 til 4 timer etter tablettinntak. Inntak med mat påvirker ikke AUC eller C_{max} for apiksaban ved doser på 10 mg. Apiksaban kan tas med eller uten mat.

Apiksaban viser en lineær farmakokinetikk med doseproporsjonal økning av eksponering ved orale doser opp til 10 mg. Ved doser på ≥ 25 mg viser apiksaban oppløsningsbegrenset absorpsjon med redusert biotilgjengelighet. Eksponeringsparametre for apiksaban viser lav til moderat variabilitet som reflekteres i inter- og intraindividuell variabilitet på henholdsvis ~ 20 % CV og ~ 30 % CV.

Etter oral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter oppløst i 30 ml vann, var eksponeringen sammenlignbar med eksponeringen etter oral administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Etter oral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter sammen med 30 gram eplemos var C_{max} og AUC henholdsvis 20 % og 16 % lavere sammenlignet med administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Reduksjonen i eksponering anses ikke som klinisk relevant.

Etter administrering av en knust tablett med 5 mg apiksaban oppløst i 60 ml D5W når den ble gitt gjennom en nasogastrisk sonde, var eksponeringen tilsvarende det som er sett i andre kliniske studier med friske individer som fikk en oral enkeltdose med 5 mg apiksaban som hel tablett.

Basert på den forutsigbare dose-proporsjonale farmakokinetiske profilen til apiksaban, er resultatene for biotilgjengelighet fra de utførte studiene overførbare til lavere apiksabandoser.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding i mennesker er rundt 87 %. Distribusjonsvolumet (V_{ss}) er rundt 21 liter.

Biotransformasjon og eliminasjon

Apiksaban har flere eliminasjonsveier. Av apiksabandoser administrert til mennesker ble ca. 25 % gjenfunnet som metabolitter, hvor mesteparten ble gjenfunnet i avføring. Utskillelse av apiksaban via nyrene står for ca. 27 % av total clearance. I tillegg er utskillelse via galle og direkte fra tarmen observert i henholdsvis kliniske og ikke-kliniske studier.

Apiksaban har total clearance på rundt 3,3 l/t og halveringstid på rundt 12 timer.

O-demetylering og hydroksylering ved 3-oksopiperidinyl-gruppen er hovedsetene for biotransformasjon. Apiksaban metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/5 med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Hoveddelen av legemiddelrelatert komponent i humant plasma er uendret apiksaban uten aktivt sirkulerende metabolitter til stede. Apiksaban er et substrat for transportproteiner, P-gp og brystkreftresistens-protein (BCRP).

Nedsatt nyrefunksjon

Svekket nyrefunksjon hadde ingen innvirkning på maksimal konsentrasjonen av apiksaban. Det var en økning i apiksabaneksponering korrelert til redusert nyrefunksjon, vurdert etter målt kreatininclearance. Hos individer med lett (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/min) redusert nyrefunksjon økte apiksabans plasmakonsentrasjon (AUC) med henholdsvis 16, 29 og 44 % sammenlignet med individer med normal kreatininclearance. Redusert nyrefunksjon hadde ingen åpenbar effekt på forholdet mellom apiksabans plasmakonsentrasjon og anti-Fxa-aktivitet.

Hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), økte AUC for apiksaban med 36 % når en enkeltdose av apiksaban 5 mg ble administrert umiddelbart etter hemodialyse, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Hemodialyse, startet 2 timer etter inntak av en enkeltdose av apiksaban 5 mg, reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos ESRD-pasienter, tilsvarende en apiksaban dialyseclearance på 18 ml/min. Hemodialyse anses derfor ikke som en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie hvor 8 personer med lett nedsatt leverfunksjon, Child-Pugh A score 5 (n=6) og score 6 (n=2), og 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon, Child Pugh B score 7 (n=6) og score 8 (n=2), ble sammenlignet med 16 friske kontrollpersoner, ble farmakokinetikk og farmakodynamikk til én enkeltdose av apiksaban 5 mg ikke endret hos personer med redusert leverfunksjon. Endringer i anti-faktor Xa-aktivitet og INR var sammenlignbare mellom personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og friske personer.

Eldre

Eldre pasienter (over 65 år) hadde høyere plasmakonsentrasjon enn yngre pasienter, med gjennomsnittlige AUC-verdier som var nærmere 32 % høyere og ingen forskjell i C_{max} .

Kjønn

Eksposering for apiksaban var nærmere 18 % høyere hos kvinner enn hos menn.

Etnisk opprinnelse og folkegruppe

Resultatene fra fase I-studier viste ingen merkbar forskjell i farmakokinetikken til apiksaban mellom hvite/kausiere, asiater og svarte/afroamerikanere. Funnene fra en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter som fikk apiksaban var generelt forenlig med fase I-resultatene.

Kroppsvekt

Sammenlignet med apiksabaneksposering hos personer med kroppsvekt fra 65 kg til 85 kg, var kroppsvekt > 120 kg assosiert med tilnærme 30 % lavere eksposering, og kroppsvekt < 50 kg var assosiert med tilnærme 30 % høyere eksposering.

Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forhold

Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forholdet (FK/FD) mellom plasmakonsentrasjon av apiksaban og flere FD-endepunkter (anti-FXa-aktivitet, INR, PT, aPTT) har blitt evaluert etter administrasjon av et bredt spekter av doser (0,5-50 mg). Forholdet mellom plasmakonsentrasjon av apiksaban og anti-faktor Xa-aktivitet ble best beskrevet med en lineær modell. FK/FD-forholdet observert hos pasienter var i overensstemmelse med det som ble funnet hos friske personer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet og juvenil toksisitet.

De viktigste effektene som ble observert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering var relatert til den farmakodynamiske effekten av apiksaban på koagulasjonsparametre. I toksisitetsstudiene ble det funnet liten til ingen økning i blødningstendens. Siden dette kan skyldes lavere sensitivitet hos de non-kliniske artene sammenlignet med mennesker, bør disse resultatene tolkes med forsiktighet ved ekstrapolering til mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Vannfri laktose
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering:

Laktosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Triacetin (E1518)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blistere av alu-PVC/PVdC. Kartonger på 10, 20 , 60, 168 og 200 filmdrasjerte tabletter.

Perforerte enhetsdose-blistere av alu-PVC/PVdC med 60x1 og 100x1 filmdrasjerte tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mai 2011

Dato for siste fornyelse: 14. januar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eliquis 5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg apiksaban.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 102,86 mg laktose (se pkt. 4.4)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Rosa, ovale tabletter merket med 894 på den ene siden og 5 på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf) med én eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), alder ≥ 75 år, hypertensjon, diabetes mellitus, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse \geq II).

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne (se pkt. 4.4 for hemodynamisk ustabile LE-pasienter).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf)
Anbefalt dose apiksaban er 5 mg tatt oralt to ganger daglig.

Dosereduksjon

Anbefalt dose av apiksaban er 2,5 mg tatt oralt to ganger daglig hos pasienter med NVAf og minst to av følgende karakteristika: alder ≥ 80 år, kroppsvekt ≤ 60 kg, eller serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l.

Behandlingen bør fortsettes over en lang periode.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)

Den anbefalte dosen av apiksaban for behandling av akutt DVT og behandling av LE er 10 mg tatt oralt to ganger daglig i de første 7 dagene etterfulgt av 5 mg tatt oralt to ganger daglig. Ifølge tilgjengelige medisinske retningslinjer bør kort varighet av behandling (minst 3 måneder) være basert på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig gjennomgått kirurgi, traumer, immobilisering).

Den anbefalte dosen av apiksaban for forebygging av tilbakevendende DVT og LE er 2,5 mg tatt oralt to ganger daglig. Når forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert, bør dosen på 2,5 mg to ganger daglig initieres etter fullført 6 måneders behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig eller med en annen antikoagulant, som angitt i Tabell 1 nedenfor (se også pkt. 5.1).

Tabell 1:

	Doseringsplan	Maks daglig dose
Behandling av DVT eller LE	10 mg 2 ganger daglig i de 7 første dagene	20 mg
	etterfulgt av 5 mg 2 ganger daglig	10 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og/eller LE etter fullført 6 måneders behandling for DVT eller LE	2,5 mg 2 ganger daglig	5 mg

Varigheten av den samlede behandlingen bør tilpasses den enkelte etter nøye vurdering av fordelene med behandlingen mot risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, bør pasienten ta Eliquis umiddelbart og fortsette behandlingen to ganger daglig som tidligere.

Endring

Endring av behandling fra parenterale antikoagulantia til Eliquis (og omvendt) kan gjøres ved neste planlagte dose (se pkt. 4.5). Disse legemidlene bør ikke administreres samtidig.

Endring av behandling fra vitamin K-antagonist (VKA) til Eliquis

Når pasienter settes over fra behandling med vitamin K-antagonister (VKA) til Eliquis, bør warfarin eller annen VKA-behandling seponeres og Eliquis igangsettes når internasjonal normalisert ratio (INR) er $< 2,0$.

Endring fra Eliquis til VKA-behandling

Når pasienter settes over fra behandling med Eliquis til VKA-behandling, bør administrering av Eliquis fortsettes i minst 2 dager etter start av VKA-behandling. Etter 2 dagers samtidig administrering av Eliquis med VKA-behandling bør en INR-prøve tas før neste planlagte dose av Eliquis. Samtidig administrering av Eliquis og VKA-behandling bør fortsettes inntil INR er ≥ 2 .

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon gjelder følgende anbefalinger:

- ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp), for behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l forbundet med alder ≥ 80 år eller kroppsvekt ≤ 60 kg, er en dosereduksjon nødvendig og beskrevet over. Ved fravær av andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) gjelder følgende anbefalinger (se pkt. 4.4 og 5.2):

- for behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt) skal apiksaban brukes med forsiktighet;
- for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, skal pasientene motta laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig.

Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min, eller hos pasienter på dialyse, og apiksaban er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Eliquis er kontraindisert hos pasienter med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Skal brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med forhøyede leverenzymverdier (alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT) >2 x ULN eller total bilirubin $\geq 1,5$ x ULN ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor skal Eliquis brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2). Før behandlingsstart med Eliquis, bør det utføres en leverfunksjonstest.

Kroppsvekt

VTet- Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

NVAF - Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se *Dosereduksjon* i starten av pkt. 4.2).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre

VTet - Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2)

NVAF - Ingen dosejustering er nødvendig, med mindre kriteriene for dosereduksjon er oppfylt (se *Dosereduksjon* i starten av pkt. 4.2).

Konvertering (NVAF)

Pasienter kan fortsette behandling med apiksaban i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Eliquis hos barn og ungdom under 18 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

Eliquis bør svelges med vann, med eller uten mat.

For pasienter som ikke kan svelge hele tablettene kan Eliquis-tablettene knuses eller løses opp i vann eller i 5 % dektrose i vann (D5W) eller eplejuice eller blandes med eplemos og umiddelbart administreres oralt (se pkt. 5.2). Eliquis-tablettene kan alternativt knuses og løses opp i 60 ml vann eller D5W og gis umiddelbart gjennom en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Knuste Eliquis-tabletter er stabile i vann, D5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv, klinisk signifikant blødning.
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).
- Lesjoner eller tilstand som vurderes som en signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal blødning, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell

blødning, kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intracerebrale vaskulære misdannelser.

- Samtidig behandling med noen andre antikoagulantia f.eks. ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt endring i antikoagulantbehandling (se pkt. 4.2) eller når UFH er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentral venøst eller arterielt kateter (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Som for andre antikoagulantia, skal pasienter som tar Eliquis overvåkes nøye for tegn til blødning. Det anbefales å brukes med forsiktighet ved tilstander der det er økt risiko for blødninger. Behandlingen med Eliquis bør avbrytes dersom det oppstår alvorlige blødninger (se pkt. 4.8 og 4.9).

Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig monitorering av eksponering, kan en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa analyse være nyttig ved spesielle tilfeller hvor informasjon om apiksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. overdose og akuttkirurgi (se pkt. 5.1).

Interaksjon med andre legemidler som påvirker homeostasen.

På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av Eliquis og platehemmere øker risikoen for blødning (se pkt. 4.5).

Forsiktighet må utvises dersom pasienter behandles samtidig med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre.

Etter operasjoner er andre midler som hemmer blodplateaggregering ikke anbefalt ved samtidig bruk av Eliquis (se pkt. 4.5).

Hos pasienter med atrieflimmer og tilstander som krever mono- eller dobbelterapi med platehemmer, bør en nøye vurdering av potensiell fordel mot potensiell risiko utføres før denne behandlingen kombineres med Eliquis.

I en klinisk studie på pasienter med atrieflimmer, viste samtidig bruk av ASA en økning i alvorlig blødningsrisiko med apiksaban fra 1,8 % per år til 3,4 % per år og økt blødningsrisiko på warfarin fra 2,7 % per år til 4,6 % per år. I denne kliniske studien var det begrenset (2,1 %) bruk av samtidig dobbelterapi med platehemmere.

I en klinisk studie på høyrisikopasienter med postakutt koronarsyndrom, karakterisert av flere kardiale eller ikke-kardiale komorbiditeter, som brukte ASA eller kombinasjonen av ASA og klopidogrel, viste en signifikant økning i risiko for ISTH ("International Society on Thrombosis and Haemostasis") alvorlige blødninger ble rapportert for apiksaban (5,13 % per år) sammenlignet med placebo (2,04 % per år).

Bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag

Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban.

Pasienter med mekaniske hjerteklaffer

Sikkerhet og effekt av Eliquis er ikke undersøkt hos pasienter med mekaniske hjerteklaffer, med eller uten atrieflimmer. Bruk av Eliquis er derfor ikke anbefalt ved denne tilstanden.

Kirurgi og invasive prosedyrer

Eliquis bør seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller elektive prosedyrer ved moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel.

Eliquis bør seponeres minst 24 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer ved lav risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor enhver blødning som oppstår er forventet til å være minimal, på et ukritisk område og som kan enkelt håndteres.

Dersom kirurgi eller invasive prosedyrer ikke kan utsettes bør forsiktighet utvises, med hensyn til en økt blødningsrisiko. Denne blødningsrisikoen bør veies opp mot behovet for operasjonen.

Eliquis bør igangsettes på nytt så fort som mulig etter invasive prosedyrer eller kirurgisk operasjon forutsatt at den kliniske situasjonen tillater det og tilstrekkelig homeostase er etablert (for konvertering, se pkt. 4.2).

Midlertidig seponering

Seponering av antikoagulantia, inkludert Eliquis, for aktiv blødning, elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer øker risikoen for trombose hos pasientene. Avbrytelse av behandling bør unngås og dersom antikoagulasjon med Eliquis må seponeres midlertidig for noen grunn, bør behandlingen startes på nytt så raskt som mulig.

Hemodynamisk ustabile LE-pasienter eller pasienter som trenger trombolyse eller pulmonal embolektomi

Eliquis er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller pulmonal embolektomi, da sikkerhet og effekt av apiksaban ikke har blitt fastslått under disse kliniske forholdene.

Pasienter med aktiv kreft

Effekt og sikkerhet av apiksaban i behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTET) hos pasienter med aktiv kreft har ikke blitt fastslått.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Begrensede kliniske data kan tyde på at plasmakonsentrasjonen av apiksaban er forhøyet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) som kan føre til økende blødningsrisiko. For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTET), skal apiksaban brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

For forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, bør pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) og pasienter med serumkreatinin 133 mikromol/l forbundet med alder \geq 80 år eller kroppsvekt \leq 60 kg bruke laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig. (se pkt. 4.2).

Da det er manglende klinisk erfaring hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/min, eller hos pasienter som gjennomgår dialyse, er apiksaban derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Eldre pasienter

Økende alder kan gi økt blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Videre bør samtidig administrering av Eliquis med ASA hos eldre pasienter anvendes med forsiktighet på grunn av en potensielt høyere blødningsrisiko.

Kroppsvekt

Lav kroppsvekt (< 60 kg) kan øke blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Eliquis er kontraindisert hos pasienter med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3).

Det er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Bør brukes med forsiktighet av pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med forhøyede leverenzymmer $\text{ALT/AST} > 2 \times \text{ULN}$ eller total bilirubin $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ var ekskludert i kliniske studier. Eliquis bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 5.2). Før behandlingsstart med Eliquis bør det utføres en leverfunksjonstest.

Interaksjon med hemmere av både cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) og P-glykoprotein (P-gp)

Bruk av Eliquis er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig mottar systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (for eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse legemidlene kan fordoble apiksabaneksponeringen (se pkt. 4.5) eller mer når tilleggsfaktorer som for høyer apiksabaneksponeringen (f.eks. alvorlig nedsatt nyrefunksjon) er tilstede.

Interaksjon med induktorer av både CYP3A4 og P-gp

Samtidig bruk av Eliquis med sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til ca. 50 % reduksjon i apiksabaneksponeringen. I en klinisk studie hos pasienter med atrieflimmer ble redusert effekt og en høyere blødningsrisiko observert ved samtidig administrering av apiksaban og sterke induktorer av både CYP3A4 og P-gp sammenlignet med apiksaban alene. Samtidig administrasjon av sterke induktorer av både CYP3A4 og P-gp bør utføres med forsiktighet (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp gjelder følgende anbefalinger (se pkt. 4.5):

- for forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og for forebygging av tilbakevendende DVT og LE bør apiksaban brukes med forsiktighet;
- for behandling av DVT og behandling av LE bør ikke apiksaban brukes, da effekten kan bli påvirket.

Laboratorieparametre

Koagulasjonstester [f.eks. protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)] påvirkes som forventet av virkningsmekanismen til apiksaban. Forandringer observert i disse koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose er små og underlagt høy grad av variabilitet (se pkt. 5.1).

Informasjon om hjelpestoffer

Eliquis inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hemmere av CYP3A4 og P-gp

Samtidig administrasjon av apiksaban med ketokonazol (400 mg én gang daglig) som er en sterk hemmer av både CYP3A4 og P-gp, førte til en fordobling i gjennomsnittlig AUC for apiksaban og 1,6 ganger økning i gjennomsnittlig C_{max} for apiksaban.

Bruk av Eliquis er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig behandles med sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, slik som azol-antimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) og HIV-proteasehemmere (for eks. ritonavir). (se pkt. 4.4).

Aktive substanser som ikke anses som sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp, (f.eks. diltiazem, naproksen, amiodaron, verapamil, kinidin) er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av apiksaban i mindre grad. Diltiazem (360 mg én gang daglig) for eksempel, ansett som en moderat CYP3A4-hemmer og svak P-gp-hemmer, førte til 1,4 ganger økning i gjennomsnittlig AUC og 1,3 ganger økning i C_{max} for apiksaban. Naproksen (500 mg enkeltdose), en hemmer av P-gp, men ikke hemmer av CYP3A4, førte til 1,5 ganger og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. Ingen dosejustering er nødvendig når apiksaban administreres samtidig med mindre potente hemmere av CYP3A4 og/eller P-gp.

Induktorer av CYP3A4 og P-gp

Samtidig administrasjon av apiksaban og rifampicin, en sterk induktor av både CYP3A4 og P-gp, førte til tilnærmet 54 % og 42 % reduksjon i henholdsvis AUC og C_{max} for apiksaban. Samtidig bruk av apiksaban med andre sterke CYP3A4- og P-gp-induktorer (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av apiksaban. Ingen dosejustering for apiksaban er nødvendig når apiksaban administreres samtidig med disse legemidlene men hos pasienter som får systemisk behandling samtidig med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, bør apiksaban brukes med forsiktighet ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, og for forebygging av tilbakevendende DVT og LE. Apiksaban er ikke anbefalt for behandling av DVT og LE hos pasienter som får systemisk behandling samtidig med potente induktorer av både CYP3A4 og P-gp, da effekten kan bli påvirket (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia, blodplateaggregasjonshemmere og NSAIDs

På grunn av økt blødningsfare er samtidig behandling med andre antikoagulantia kontraindisert (se pkt. 4.3).

Etter kombinert administrasjon av enoksaparin (40 mg enkeltdose) med apiksaban (5 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på aktiviteten til anti-Faktor Xa.

Det var ikke evidens for farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner når apiksaban ble administrert samtidig med ASA 325 mg én gang daglig.

Samtidig administrasjon av apiksaban med klopidogrel (75 mg én gang daglig) eller med kombinasjonen av klopidogrel 75 mg og ASA 162 mg én gang daglig, eller med prasugrel (60 mg etterfulgt av 10 mg én gang daglig) i fase I-studier, ga ingen relevant økning i blødningstidsmønster (template bleeding time), ytterligere hemming av blodplateaggregasjon sammenlignet med administrasjon av antiblodplatemidler uten apiksaban. Økning i koagulasjonstester (PT, INR og aPTT) var konsistente med effekten av apiksaban alene.

Naproksen (500 mg), en hemmer av P-gp, førte til 1,5 ganger og 1,6 ganger økning i henholdsvis gjennomsnittlig AUC og C_{max} for apiksaban. Tilsvarende økninger i koagulasjonstester ble observert for apiksaban. Ingen forandringer ble observert på effekten av naproksen på arakidonsyreindusert blodplateaggregasjon og ingen klinisk relevant forlengelse av blødningstid ble observert etter samtidig administrasjon av apiksaban og naproksen.

På tross av disse funnene kan det være individer som har en mer uttalt farmakodynamisk respons når platehemmere administreres sammen med apiksaban. Eliquis bør brukes med forsiktighet når gitt samtidig med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) fordi disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen. Signifikant økning i blødningsrisiko er rapportert med trippelkombinasjonen av apiksaban, ASA og klopidogrel i en klinisk studie med pasienter med akutt koronarsyndrom (se pkt. 4.4).

Legemidler forbundet med alvorlige blødninger er ikke anbefalt samtidig med Eliquis, slik som: trombolytiske midler, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tienopyridin (f.eks. klopidogrel), dipyridamol, dextran og sulfpyrazon.

Andre samtidige behandlinger

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert når apiksaban ble administrert samtidig med atenolol eller famotidin. Samtidig administrasjon av apiksaban 10 mg med atenolol 100 mg hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til apiksaban. Etter samtidig administrasjon av de to legemidlene var gjennomsnittlig AUC og C_{\max} for apiksaban 15 % og 18 % lavere enn når det ble administrert alene. Administrasjonen av apiksaban 10 mg med famotidin 40 mg hadde ingen effekt på AUC eller C_{\max} for apiksaban.

Effekten av apiksaban på andre legemidler

In vitro-studier av apiksaban viste ingen hemmende effekt på aktiviteten til CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) og viste svak hemmende effekt på aktiviteten av CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) ved konsentrasjoner som er signifikant høyere enn høyeste plasmakonsentrasjon observert hos pasienter. Apiksaban induerte ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ved en konsentrasjon på opptil $20 \mu M$. Derfor forventes det ikke at apiksaban endrer metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av disse enzymene. Apiksaban er ikke en signifikant hemmer av P-gp.

I studier gjort på friske personer, som beskrevet under, endret ikke apiksaban farmakokinetikken til digoksin, naproksen eller atenolol i betydelig grad.

Digoksin

Samtidig administrasjon av apiksaban (20 mg én gang daglig) og digoksin (0,25 mg én gang daglig), et P-gp substrat, påvirket ikke AUC eller C_{\max} for digoksin. Apiksaban hemmer derfor ikke P-gp mediert substrattransport.

Naproksen

Samtidig administrasjon av enkeltdoser av apiksaban (10 mg) og naproksen (500 mg), et vanlig brukt NSAID, hadde ikke effekt på AUC eller C_{\max} for naproksen.

Atenolol

Samtidig administrasjon av en enkeltdose med apiksaban (10 mg) og atenolol (100 mg), en vanlig betablokker, endret ikke farmakokinetikken til atenolol.

Aktivt kull

Administrering av aktivt kull reduserer apiksabaneksponering (se pkt. 4.9).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av apiksaban hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Apiksaban er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om apiksaban eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av apiksaban i melk. Hos rotter ble det funnet et høyt forhold melk/maternal plasma (C_{\max} rundt 8, AUC rundt 30), antakeligvis på grunn av aktiv transport til melken. En risiko for nyfødte og spedbarn kan ikke utelukkes

En beslutning må tas om enten ammingen skal opphøre eller behandlingen med Eliquis skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Studier på dyr dosert med apiksaban viste ingen effekt på fertilitet.(se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eliquis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til apiksaban har blitt undersøkt i fire kliniske fase III-studier, hvor mer enn 15 000 pasienter var inkludert: mer enn 11 000 pasienter i NVAF-studier og mer enn 4000 pasienter i VTE-behandlingsstudier (VTEt), med en gjennomsnittlig total eksponering på henholdsvis 1,7 år og 221 dager (se pkt. 5.1).

Vanlige bivirkninger var blødning, kontusjon, neseblødning og hematom (se tabell 2 for bivirkningsprofil og forekomst ved indikasjon).

I NVAF-studiene var den totale forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apiksaban 24,3 % i apiksaban vs warfarinstudien, og 9,6 % i apiksaban vs acetylsalisylsyrestudien. I apiksaban vs warfarinstudien var forekomsten av ISTH alvorlige gastrointestinale blødninger (inkludert øvre GI, nedre GI, og rektal blødning) med apiksaban 0,76 %/år. Forekomsten av ISTH alvorlig intraokulær blødning med apiksaban var 0,18 %/år.

I VTEt-studiene var den totale forekomsten av bivirkninger relatert til blødning med apiksaban 15,6 % i apiksaban vs enoxaparin/warfarinstudien og 13,3 % i apiksaban vs placebostudien (se pkt. 5.1).

Tabell over bivirkninger

Tabell 2 viser bivirkninger rangert etter organklasser og forekomst etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data) for henholdsvis NVAF og VTEt.

Tabell 2

Organklasser	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>		
Hypersensibilitet, allergisk ødem og anafylaksi	Mindre vanlige	-
Kløe (pruritus)	Mindre vanlige	Mindre vanlige*
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		
Hjerneblødning	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Øyesykdommer</i>		
Blødning i øyet (inkludert konjunktival blødning)	Vanlige	Mindre vanlige
<i>Karsykdommer</i>		
Blødninger, hematom	Vanlige	Vanlige
Intra-abdominal blødning	Mindre vanlige	-
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		
Neseblødning	Vanlige	Vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning i luftveiene	Sjeldne	Sjeldne
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		

Organklasser	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)	Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige
Hemoroideblødninger, blødning i munn	Mindre vanlige	-
Hematochezi	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Rektalblødning, tannkjøttblødning	Vanlige	Vanlige
Retroperitoneal blødning	Sjeldne	-
Hud- og underhuds-sykdommer		
Hudutslett	Mindre vanlige	-
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		
Hematuri	Vanlige	Vanlige
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		
Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		
Blødning på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	-
<i>Undersøkelser</i>		
Okkult blod positiv	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		
Kontusjon	Vanlige	Vanlige
Traumatisk blødning, postoperativ blødning, blødning på snittstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige

* Det var ingen tilfeller av generell kløe (pruritus) i CV185057 (langtids forebygging av VTE)

Bruken av Eliquis kan være assosiert med økt fare for okkult eller synlig blødning fra hvilket som helst organ eller vev, som igjen kan resultere i posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad kan variere i forhold til område og grad eller blødningsomfanget (se pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen antidot for Eliquis. Overdose med apiksaban kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen avsluttes og årsaken til blødningen må undersøkes. Initiering av passende behandling, som for eksempel kirurgisk hemostase eller transfusjon av friskt, frossent plasma, bør vurderes.

I kontrollerte kliniske studier viste apiksaban administrert oralt hos friske personer i doser opp til 50 mg daglig i 3 til 7 dager (25 mg to ganger daglig (BID) i 7 dager eller 50 mg én gang daglig (OD) i 3 dager) ingen kliniske relevante bivirkninger.

Administrasjon av aktivt kull hos friske personer 2 og 6 timer etter inntak av 20 mg apiksaban reduserte gjennomsnittlig AUC med henholdsvis 50 % og 27 %, og hadde ingen påvirkning på C_{max} . Gjennomsnittlig halveringstid av apiksaban ble redusert fra 13,4 timer da apiksaban ble administrert

alene til henholdsvis 5,3 timer og 4,9 timer, da aktivt kull ble administrert 2 og 6 timer etter apiksaban. Derfor kan aktivt kull vurderes ved behandling av overdose eller uheldig inntak av apiksaban.

Hvis livstruende blødning ikke kan kontrolleres ved hjelp av metodene nevnt ovenfor, kan administrasjon av protrombinkompleksskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa vurderes. Reversering av Eliquis' farmakodynamiske effekter, vist ved endringer i analyser av trombindannelse, var tydelig på slutten av infusjonen og baselineverdier ble oppnådd 4 timer etter oppstart med en 30 minutters infusjon med 4-faktor protrombinkompleksskonsentrat hos friske personer. Det finnes imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av 4-faktor protrombinkompleksskonsentrat-produkter for reversering av blødninger hos personer som har fått Eliquis. Det er foreløpig ingen erfaring med bruk av rekombinant faktor VIIa hos individer som får apiksaban. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa kan vurderes og titreres avhengig av bedringen av blødningen.

Dersom det er alvorlige blødninger så bør det vurderes å konsultere en koagulasjonsspesialist, avhengig av lokal tilgjengelighet.

Hemodialyse reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (ESRD), når en enkeltdose apiksaban 5 mg ble gitt oralt. Hemodialyse anses derfor ikke som en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmer, ATC-kode: B01AF02

Virkningsmekanisme

Apiksaban er en potent, oral, reversibel, direkte og meget selektiv aktiv hemmer av faktor Xa. Den krever ikke antitrombin III for antitrombotisk aktivitet. Apiksaban hemmer fritt og trombebundet faktor Xa, og protrombinaseaktivitet. Apiksaban har ingen direkte effekter på blodplateaggregasjon, men hemmer indirekte trombinindusert blodplateaggregasjon. Ved å inhibere faktor Xa, hindrer apiksaban generering av trombin og utviklingen av blodpropp. Prekliniske studier av apiksaban i dyremodeller har vist antitrombotisk effekt i forebygging av arterielle og venøse tromboser ved doser som bevarte hemostasen.

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske effektene til apiksaban reflekterer virkningsmekanismen (faktor Xa-hemming). Som et resultat av faktor Xa-hemming, forlenger apiksaban koagulasjonstestene som for eksempel protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT). Endringer observert i disse koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose er små og underlagt høy grad av variabilitet. De anbefales ikke til testing av de farmakodynamiske effektene til apiksaban. Ved analyser av trombindannelse reduserte apiksaban det endogene trombinpotensialet, et mål for trombindannelse i humant plasma.

Apiksaban viser også anti-faktor Xa-aktivitet som fremgår av reduksjon i enzymaktiviteten til faktor Xa i flere kommersielle "anti-FXa-kits", resultatene varierer imidlertid fra et kit til et annet. Data fra kliniske studier er kun tilgjengelig for Rotachrom® Heparin kromogenanalysen. Anti-faktor Xa-aktivitet viser en nær direkte lineær sammenheng med plasmakonsentrasjonen av apiksaban, og når maksimalverdi på samme tid som apiksaban når maksimale plasmakonsentrasjoner. Forholdet mellom plasmakonsentrasjonen av apiksaban og anti-faktor Xa-aktivitet er tilnærmet lineær over et bredt doseområde for apiksaban.

Tabell 3 nedenfor viser beregnet steady state eksponering og anti-faktor Xa aktivitet. Hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som bruker apiksaban for forebygging av slag og systemisk embolisme, viser resultatene en fluktusjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 1,7 ganger.

Hos pasienter som tar apiksaban for behandling av DVT og LE eller forebygging av tilbakevendende DVT og LE, viser resultatene en fluktuasjon i topp-til-bunnkonsentrasjoner på mindre enn 2,2 ganger.

Tabell 3: Beregnet apiksaban steady-state eksponering og anti-Xa aktivitet

	Apix. C_{maks} (ng/ml)	Apix. C_{min} (ng/ml)	Apix. anti-Xa aktivitet maks (IE/ml)	Apix. anti-Xa aktivitet min (IE/ml)
Median [5., 95. persentil]				
<i>Forebygging av slag og systemisk embolisme: NVAF</i>				
2,5 mg to ganger daglig*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3.3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg to ganger daglig	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
<i>Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)</i>				
2.5 mg to ganger daglig	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 mg to ganger daglig	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 mg to ganger daglig	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

* Populasjonsbasert dosejustering ved 2 av 3 dosereduksjonskriterier i ARISTOTLE-studien.

Selv om behandling med apiksaban ikke krever rutinemessig eksponeringsovervåkning, kan det være nyttig med en kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa analyse i spesielle situasjoner hvor kunnskap om apiksaban-eksponering kan bidra til kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdose og akuttkirurgi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF)

Totalt 23 799 pasienter var randomisert i det kliniske programmet (ARISTOTLE: apiksaban vs warfarin, AVERROES: apiksaban vs ASA), inkludert 11 927 randomiserte til apiksaban. Programmet var designet for å vise effekt og sikkerhet av apiksaban ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) og én eller flere ytterligere risikofaktorer slik som:

- tidligere slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA)
- alder \geq 75år
- hypertensjon
- diabetes mellitus
- symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse \geq II)

ARISTOTLE-studien

I ARISTOTLE-studien ble totalt 18 201 pasienter randomisert til en dobbelblind behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter [4,7 %], se pkt. 4.2) eller warfarin (mål for INR område 2,0-3,0), pasientene ble eksponert for studielegemiddel i gjennomsnittlig 20 måneder. Gjennomsnittlig alder var 69,1 år, gjennomsnittlig CHADS₂-score var 2,1 og 18,9 % av pasientene hadde tidlige hatt slag eller TIA.

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet til det primære endepunktet for forebygging av slag (blødende eller iskemisk) og systemisk embolisme (se tabell 4) sammenlignet med warfarin.

Tabell 4: Effektutfall hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apiksaban n=9120 n (%/år)	Warfarin n=9081 n (%/år)	Hazard Ratio (95 % KI)	p-verdi
Slag eller systemisk embolisme	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0114
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74, 1,13)	
Blødende	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35, 0,75)	
Systemisk embolisme	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

For pasienter som ble randomisert til warfarin var median prosent av tid i terapeutisk område (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apiksaban viste en reduksjon av slag og systemisk emboli i forhold til warfarin på tvers av de ulike nivåene av senter TTR, innenfor den høyeste kvartil av TTR i henhold til senter, var hazard ratio for apiksaban vs warfarin 0,73 (95 % KI, 0,38, 1,40).

De viktigste sekundære endepunktene for alvorlige blødninger og død av uansett årsak, ble undersøkt i en forhåndsspesifisert, rangert teststrategi for å kontrollere samlede type 1-feil i studien. Statistisk signifikant overlegenhet ble også oppnådd i de viktigste sekundære endepunktene for både alvorlige blødninger og død av uansett årsak (se tabell 5). Med forbedret monitorering av INR avtar de observerte fordelene med apiksaban sammenlignet med warfarin med hensyn til død uansett årsak.

Tabell 5: Sekundære endepunkter hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien.

	Apiksaban n=9088 n (%/år)	Warfarin n=9052 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Blødningsutfall				
Alvorlig*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniell	52 (0,33)	122 (0,80)		
Alvorlig + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Alle	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Andre endepunkter				
Død uansett årsak	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80, 1,00)	0,0465
Hjerteinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66, 1,17)	

*Alvorlige blødninger definert ihht. "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH) kriterier.

† Klinisk relevant ikke-alvorlig

Samlede seponeringsgrad på grunn av bivirkninger var 1,8 % for apiksaban og 2,6 % for warfarin i ARISTOTLE-studien.

Resultatene av effekten for forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert CHADS₂-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status av nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med de primære effektresultatene for den samlede undersøkte populasjonen.

Forekomsten av ISTH alvorlige gastrointestinale blødninger (inkludert øvre GI, lavere GI og rektalblødning) var 0,76 %/år med apiksaban og 0,86 %/år med warfarin.

Resultatene for alvorlige blødninger for forhåndsspesifiserte undergrupper inkludert CHADS₂-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status for nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med resultatene for den samlede studerte populasjonen.

AVERROES-STUDIEN

I AVERROES-studien ble totalt 5598 pasienter som ble vurdert som uegnet for VKA av utprøver, randomisert til behandling med apiksaban 5 mg to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter [6,4 %], se pkt. 4.2) eller ASA. ASA ble gitt én gang daglig med 81 mg dose (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) utifra utprøvers skjønn. Pasientene ble eksponert for studert legemiddel for gjennomsnittlig 14 måneder. Gjennomsnittlig alder var 69,9 år, gjennomsnittlig CHADS₂-score var 2,0 og 13,6 % av pasientene hadde tidligere hatt slag eller TIA.

Vanlige grunner til uegnethet for VKA-behandling i AVERROES-studien var at pasienten var ute av stand/hadde liten sannsynlighet for å oppnå INR med ønsket intervall (42,6 %), pasienten nektet behandling med VKA (37,4 %), CHADS₂-score = 1 og at legen ikke anbefalte VKA (21,3 %), pasienten kunne ikke påberegnes til å følge instruksjonene for VKA-legemiddel (15,0 %) og vanskeligheter/forventede vanskeligheter med å kontakte pasienter i tilfelle hvor doseendringer hastet (11,7 %).

AVERROES ble stoppet tidlig basert på en anbefaling av den uavhengige “Data Monitoring Committee” på grunn av klare beviser for reduksjon av slag og systemisk embolisme med en akseptert sikkerhetsprofil.

Samlede seponeringsrate på grunn av bivirkninger var 1,5 % for apiksaban og 1,3 % for ASA i AVERROES-studien

I studien oppnådde apiksaban statistisk signifikant overlegenhet i det primære endepunktet for forebygging av slag (blødende, iskemisk eller uspesifisert) eller systemisk embolisme (se tabell 6) sammenlignet med ASA.

Tabell 6: Viktige effektresultater hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien

	Apiksaban n=2807 n (%/år)	ASA n=2791 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Slag eller systemisk embolisme*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Slag				
Iskemisk eller uspesifisert	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31, 0,63)	
Blødende	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24, 1,88)	
Systemisk embolisme	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03, 0,68)	
Slag, systemisk embolisme, MI eller vaskulær død*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53, 0,83)	0,003
Hjerteinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50, 1,48)	
Vaskulær død	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65, 1,17)	
Død av uansett årsak†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62, 1,02)	0,068

* Vurdert av sekvensiell testingsstrategi designet for å kontrollere samlede type I feil i studien

† Sekundært endepunkt. 6).

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige blødninger mellom apiksaban og ASA (se tabell 7).

Tabell 7: Tilfeller av blødninger hos pasienter med atrieflimmer i AVERROES-studien.

	Apiksaban n=2798 n (%/år)	ASA n=2780 n (%/år)	Hazard ratio (95 % KI)	p-verdi
Alvorlig*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Fatalt, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniell, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Alvorlig + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Alle	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

*Alvorlige blødninger definert ihht. "International Society on Thrombosis and Haemostasis" (ISTH) kriterier.

† Klinisk relevant ikke-alvorlig

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)

Det kliniske programmet (AMPLIFY: apiksaban versus enoxaparin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apiksaban versus placebo) ble designet for å demonstrere effekt og sikkerhet av apiksaban for behandling av DVT og/eller LE (AMPLIFY), og utvidet behandling for forebygging av tilbakevendende DVT og/eller LE etter 6 til 12 måneder med antikoagulasjonsbehandling for DVT og/eller LE (AMPLIFY-EXT). Begge studiene var randomiserte, parallellgruppe, dobbel-blindet, multinasjonale studier med pasienter med symptomatisk proksimal DVT eller symptomatisk LE. Alle de viktigste sikkerhets-og effektendepunktene ble bekreftet av en uavhengig blindet komité.

AMPLIFY-STUDIEN

I AMPLIFY-studien ble totalt 5395 pasienter randomisert til behandling med apiksaban 10 mg to ganger daglig oralt i 7 dager, etterfulgt av apiksaban 5 mg to ganger daglig oralt i 6 måneder, eller enoxaparin 1 mg/kg to ganger daglig subkutan i minst 5 dager (inntil INR \geq 2) og warfarin (target INR-område 2,0-3,0) peroralt i 6 måneder.

Gjennomsnittsalder var 56,9 år og 89,8 % av randomiserte pasienter hadde uprovserte VTE-hendelser.

For pasienter randomisert til warfarin var gjennomsnittlige tid i terapeutisk område (INR 2,0-3,0) på 60,9 %. Apiksaban viste en reduksjon i tilbakevendende symptomatisk VTE eller VTE-relatert død på tvers av de ulike nivåene av senter TTR. Innenfor den høyeste kvartilen av TTR i henhold til senter, var den relative risikoen for apiksaban vs enoxaparin/warfarin 0,79 (95 % KI, 0,39, 1,61).

I studien viste apiksaban seg å være 'non-inferior' (ikke dårligere) i forhold til enoxaparin/warfarin i det kombinerte primære endepunktet av bekreftet tilbakevendende symptomatisk VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller VTE-relatert død (se tabell 8).

Tabell 8: Effekteresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n=2609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin in n=2635 n (%)	Relativ risiko (95% KI)
VTE- eller VTE-relatert død	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)*
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
LE	27 (1,0)	23 (0,9)	
VTE-relatert død	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller død uansett årsak	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61, 1,08)
VTE eller CV-relatert død	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57, 1,11)
VTE, VTE-relatert død, eller alvorlig blødning	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

* 'Non-inferior' (ikke-dårligere) sammenlignet med enoxaparin/warfarin (p-verdi < 0,0001)

Apiksaban effekt i innledende behandling av VTE var konsistent mellom pasienter som ble behandlet for en LE [Relativ risiko 0,9; 95 % KI (0,5, 1,6)] eller DVT [Relativ risiko 0,8; 95 % KI (0,5, 1,3)]. Effekt på tvers av undergrupper, inkludert alder, kjønn, kroppsmasseindeks (BMI), nyrefunksjon, omfang av indeks LE, plassering av DVT-trombe, og tidligere parenteral bruk av heparin var generelt konsistent.

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlige blødninger. I studien var apiksaban statistisk bedre enn enoxaparin/warfarin for det primære sikkerhetsendepunktet [relativ risiko 0,31, 95 % konfidensintervall (0,17, 0,55), P-verdi < 0,0001] (se tabell 9).

Tabell 9: Blødningsresultater i AMPLIFY-studien

	Apiksaban n=2676 n (%)	Enoxaparin/ Warfarin n=2689 n (%)	Relativ risiko (95% KI)
Alvorlige	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Alvorlige + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36, 0,55)
Mindre	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54, 0,70)
Alle	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53, 0,66)

Bekreftet alvorlig blødning og CRNM-blødning på alle anatomiske området var generelt lavere i apixaba-gruppen sammenlignet med enoxaparin/warfarin-gruppen. Bekreftet ISTH alvorlig gastrointestinal blødning oppstod hos 6 (0,2 %) apiksaban-behandlede pasienter og 17 (0,6 %) enoxaparin/Warfarin-behandlede pasienter.

AMPLIFY-EXT STUDIE

I AMPLIFY-EXT-studien ble totalt 2482 pasienter randomisert til behandling med apiksaban 2,5 mg to ganger daglig oralt, apiksaban 5 mg to ganger daglig oralt, eller placebo i 12 måneder etter å ha fullført 6 til 12 måneder med innledende antikoagulasjonsbehandling. Av disse deltok 836 pasienter (33,7 %) AMPLIFY-studien forut for inkludering i AMPLIFY-EXT-studien. Gjennomsnittsalder var 56,7 år og 91,7 % av randomiserte pasienter hadde uprovoserte VTE-hendelser.

I studien var begge doser av apiksaban statistisk bedre enn placebo for det primære endepunktet symptomatisk, tilbakevendende VTE (ikke-fatal DVT eller ikke-fatal LE) eller død uansett årsak (se tabell 10).

Tabell 10: Effekteresultater i AMPLIFY-EXT-studien

	Apiksaban	Apiksaba n	Placebo	Relativ risiko (95 % KI)	
	2,5 mg (n=840)	5,0 mg (n=813)	(n=829)	Apix 2,5 mg vs. Placebop	Apix 5,0 mg vs. placebo
	n (%)				
Tilbakevendende VTE eller død uansett årsak	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15, 0,40) [‡]	0,19 (0,11, 0,33) [‡]
DVT*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
LE*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Død uansett årsak	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Tilbakevendende VTE eller VTE-relatert død	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Tilbakevendende VTE eller CV-relatert død	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10, 0,32)	0,19 (0,11, 0,33)
Ikke-fatal DVT [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05, 0,26)	0,15 (0,07, 0,32)
Ikke-fatal LE [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22, 1,21)	0,27 (0,09, 0,80)
VTE-relatert død	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06, 1,37)	0,45 (0,12, 1,71)

[‡]p-verdi < 0,0001

* For pasienter med mer enn én hendelse som bidro til det sammensatte endepunktet, ble bare den første hendelsen rapportert (for eksempel hvis en person opplevde både en DVT og deretter en LE, ble bare DVT rapportert)

[†] Enkelte personer kunne oppleve mer enn én hendelse, og bli representert i begge klassifiseringene

Apiksabaneffekten for forebygging av tilbakefall av en VTE ble opprettholdt på tvers av undergrupper, inkludert alder, kjønn, BMI og nyrefunksjonen.

Det primære sikkerhetsendepunktet var alvorlige blødninger i behandlingsperioden. I studien var forekomsten av alvorlig blødning for begge apiksabandosene ikke statistisk forskjellig fra placebo. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige + CRNM, mindre, og all blødning, mellom apiksaban 2,5 mg to ganger daglig og placebo gruppene (se tabell 11).

Tabell 11: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studien

	Apiksaban	Apiksaban	Placebo	Relativ risiko (95 % KI)	
	2,5 mg (n=840)	5,0 mg (n=811)	(n=826)	Apix 2,5 mg Vs. placebo	Apix 5,0 mg Vs. placebo
	n (%)				
Alvorlige	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09, 2,64)	0,25 (0,03, 2,24)
Alvorlige + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69, 2,10)	1,62 (0,96, 2,73)
Mindre	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91, 1,75)	1,70 (1,25, 2,31)
Alle	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93, 1,65)	1,65 (1,26, 2,16)

Bekreftet ISTH alvorlig gastrointestinal blødning oppstod hos én (0,1 %) apiksabanbehandlet pasient på dosen 5 mg to ganger daglig, ingen pasienter på dosen 2,5 mg to ganger daglig, og én (0,1 %) pasient som fikk placebo

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen med å fremlegge studieresultater for Eliquis ved venøs og arteriell embolisme og trombose i en eller flere deler av den pediatrike populasjonen (se pkt 4.2 for mer informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten til apiksaban er tilnærmet 50 % for doser opptil 10 mg. Apiksaban blir raskt absorbert med maksimal konsentrasjon (C_{\max}) 3 til 4 timer etter tablettinntak. Inntak med mat påvirker ikke AUC eller C_{\max} for apiksaban ved doser på 10 mg. Apiksaban kan tas med eller uten mat.

Apiksaban viser en lineær farmakokinetikk med doseproporsjonal økning av eksponering ved orale doser opp til 10 mg. Ved doser på ≥ 25 mg viser apiksaban oppløsningsbegrenset absorpsjon med redusert biotilgjengelighet. Eksponeringsparametre for apiksaban viser lav til moderat variabilitet som reflekteres i inter- og intraindividuell variabilitet på henholdsvis ~ 20 % CV og ~ 30 % CV.

Etter oral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter oppløst i 30 ml vann, var eksponeringen sammenlignbar med eksponeringen etter oral administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Etter oral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter sammen med 30 gram eplemos var C_{\max} og AUC henholdsvis 20 % og 16 % lavere sammenlignet med administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Reduksjonen i eksponering anses ikke som klinisk relevant.

Etter administrering av en knust tablett med 5 mg apiksaban oppløst i 60 ml D5W når den ble gitt gjennom en nasogastrisk sonde, var eksponeringen tilsvarende det som er sett i andre kliniske studier med friske individer som fikk en oral enkeltdose med 5 mg apiksaban som hel tablett.

Basert på den forutsigbare dose-proporsjonale farmakokinetiske profilen til apiksaban, er resultatene for biotilgjengelighet fra de utførte studiene overførbare til lavere apiksabandoser.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding i mennesker er rundt 87 %. Distribusjonsvolumet (V_{ss}) er rundt 21 liter.

Biotransformasjon og eliminasjon

Apiksaban har flere eliminasjonsveier. Av apiksabandoser administrert til mennesker ble ca. 25 % gjenfunnet som metabolitter, hvor mesteparten ble gjenfunnet i avføring. Utskillelse av apiksaban via nyrene står for ca. 27 % av total clearance. I tillegg er utskillelse via galle og direkte fra tarmen observert i henholdsvis kliniske og ikke-kliniske studier.

Apiksaban har total clearance på rundt 3,3 l/t og halveringstid på rundt 12 timer.

O-demetylering og hydroksylering ved 3-oksopiperidinyll-gruppen er hovedsetene for biotransformasjon. Apiksaban metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/5 med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Hoveddelen av legemiddelrelatert komponent i humant plasma er uendret apiksaban uten aktivt sirkulerende metabolitter til stede. Apiksaban er et substrat for transportproteiner, P-gp og brystkreftresistens-protein (BCRP).

Nedsatt nyrefunksjon

Svekket nyrefunksjon hadde ingen innvirkning på maksimal konsentrasjonen av apiksaban. Det var en økning i apiksabaneksponering korrelert til redusert nyrefunksjon, vurdert etter målt kreatininclearance. Hos individer med lett (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/min) redusert nyrefunksjon økte apiksabans plasmakonsentrasjon (AUC) med henholdsvis 16, 29 og 44 % sammenlignet med individer med normal kreatininclearance. Redusert nyrefunksjon hadde ingen åpenbar effekt på forholdet mellom apiksabans plasmakonsentrasjon og anti-Fxa-aktivitet.

Hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD), økte AUC for apiksaban med 36 % når en enkeltdose av apiksaban 5 mg ble administrert umiddelbart etter hemodialyse, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Hemodialyse, startet 2 timer etter inntak av en enkeltdose av apiksaban 5 mg, reduserte AUC for apiksaban med 14 % hos ESRD-pasienter, tilsvarende en apiksaban dialyseclearance på 18 ml/min. Hemodialyse anses derfor ikke som en effektiv metode for å håndtere en overdose med apiksaban.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie hvor 8 personer med lett nedsatt leverfunksjon, Child-Pugh A score 5 (n=6) og score 6 (n=2), og 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon, Child Pugh B score 7 (n=6) og score 8 (n=2), ble sammenlignet med 16 friske kontrollpersoner, ble farmakokinetikk og farmakodynamikk til én enkeltdose av apiksaban 5 mg ikke endret hos personer med redusert leverfunksjon. Endringer i anti-faktor Xa-aktivitet og INR var sammenlignbare mellom personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og friske personer.

Eldre

Eldre pasienter (over 65 år) hadde høyere plasmakonsentrasjon enn yngre pasienter, med gjennomsnittlige AUC-verdier som var nærmere 32 % høyere og ingen forskjell i C_{max} .

Kjønn

Eksposering for apiksaban var nærmere 18 % høyere hos kvinner enn hos menn.

Etnisk opprinnelse og folkegruppe

Resultatene fra fase I-studier viste ingen merkbar forskjell i farmakokinetikken til apiksaban mellom hvite/kausiere, asiater og svarte/afroamerikanere. Funnene fra en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter som fikk apiksaban var generelt forenlig med fase I-resultatene.

Kroppsvekt

Sammenlignet med apiksabaneksposering hos personer med kroppsvekt fra 65 kg til 85 kg, var kroppsvekt > 120 kg assosiert med tilnærmedesvis 30 % lavere eksposering, og kroppsvekt < 50 kg var assosiert med tilnærmedesvis 30 % høyere eksposering.

Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forhold

Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forholdet (FK/FD) mellom plasmakonsentrasjon av apiksaban og flere FD-endepunkter (anti-FXa-aktivitet, INR, PT, aPTT) har blitt evaluert etter administrasjon av et bredt spekter av doser (0,5-50 mg). Forholdet mellom plasmakonsentrasjon av apiksaban og anti-Faktor Xa-aktivitet ble best beskrevet med en lineær modell. FK/FD-forholdet observert hos pasienter var i overensstemmelse med det som ble funnet hos friske personer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet og juvenil toksisitet.

De viktigste effektene som ble observert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering var relatert til den farmakodynamiske effekten av apiksaban på koagulasjonsparametre. I toksisitetsstudiene ble det funnet liten til ingen økning i blødningstendens. Siden dette kan skyldes lavere sensitivitet hos de non-kliniske artene sammenlignet med mennesker, bør disse resultatene tolkes med forsiktighet ved ekstrapolering til mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Vannfri laktose
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering:

Laktosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Triacetin (E1518)
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blistere av alu-PVC/PVdC. Kartonger på 14, 20, 28, 56, 60, 168 og 200 filmdrasjerte tabletter.
Perforerte enhetsdose-blistere av alu-PVC/PVdC med 100x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mai 2011

Dato for siste fornyelse: 14. januar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fremlegge en opplæringspakke før lansering, tilsiktet alle leger som forventes å forskrive/bruke Eliquis. Den viktigste sikkerhetsinformasjonen for alle indikasjoner må være inkludert i opplæringspakken.

Opplæringspakken har som hensikt å øke bevissthet om den potensielle risikoen for blødning under behandling med Eliquis, og gi veiledning for risikohåndtering.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må avstemme innholdet og formatet av opplæringsmaterialet, sammen med en kommunikasjonsplan, med nasjonale myndigheter i hvert medlemsland før distribusjon av opplæringsmaterialet i det respektive landet.

Informasjonspakken til leger skal inneholde:

- Preparatomtale
- Forskrivningsveiledning
- Pasientkort

Forskrivingsveiledningen skal inneholde følgende nøkkelpunkter vedrørende sikkerhet:

- Informasjon om populasjoner med potensielt høyere blødningsrisiko
- Anbefalte doser og veiledning angående dosering for de ulike indikasjonene
- Anbefalinger vedrørende dosejustering hos risikogrupper, inkludert pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon
- Veiledning vedrørende endring fra eller til behandling med Eliquis
- Veiledning vedrørende kirurgi eller invasive prosedyrer, og midlertidig seponering
- Håndtering av overdosesituasjoner og blødninger
- Bruk og tolkning av koagulasjonstester
- At alle pasienter skal utstyres med et pasientkort og veiledes om tegn eller symptomer på blødning og når en skal søke medisinsk hjelp fra helsepersonell
- Betydning av compliance ved behandling
- Nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet til enhver tid
- Viktigheten av å informere helsepersonell om at de bruker Eliquis dersom kirurgi eller invasive prosedyrer er nødvendig.

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelpunkter vedrørende sikkerhet:

- Tegn eller symptomer på blødning og når en skal søke medisinsk hjelp fra helsepersonell
- Betydning av compliance ved behandling
- Nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet til enhver tid
- Viktigheten av å informere helsepersonell om at de bruker Eliquis dersom kirurgi eller invasive prosedyrer er nødvendig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG 2,5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eliquis 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte
apiksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter, filmdrasjerte
20 tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte
60 x 1 tabletter, filmdrasjerte
100 x 1 tabletter, filmdrasjerte
168 tabletter, filmdrasjerte
200 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Eliquis 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING 2,5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eliquis 2,5 mg tabletter
apiksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING 2,5 mg (symbol)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eliquis 2,5 mg tabletter
apiksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

sol som symbol
måne som symbol

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG 5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eliquis 5 mg tablett, filmdrasjerte
apiksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg apiksaban

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tablett, filmdrasjerte
20 tablett, filmdrasjerte
28 tablett, filmdrasjerte
56 tablett, filmdrasjerte
60 tablett, filmdrasjerte
100 x 1 tablett, filmdrasjerte
168 tablett, filmdrasjerte
200 tablett, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Eliquis 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:

<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING 5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eliquis 5 mg tablett
apiksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

PASIENTKORT

Eliquis (apiksaban)

Pasientkort

Ha med deg dette kortet til enhver tid

Vis dette kortet til apoteket, tannlegen din og annet helsepersonell som behandler deg.

Jeg står på antikoagulasjonsbehandling med Eliquis (apiksaban) for å forebygge blodpropp.

Vennligst fyll ut denne delen eller be legen din om å gjøre det

Navn:

Fødselsdato:

Indikasjon:

Dose: mg to ganger daglig

Legens navn:

Legens telefonnummer:

Informasjon til pasienter

- Ta Eliquis regelmessig som du har fått beskjed om. Dersom du glemmer å ta en dose, ta den så snart du husker og fortsett å følge doseringsplanen din.
- Ikke avbryt behandling med Eliquis uten å ha snakket med legen din, da det er en risiko for at du kan få slag eller andre komplikasjoner.
- Eliquis hjelper til med å fortynne blodet ditt. Dette kan imidlertid føre til økt risiko for blødning.
- Tegn og symptomer på blødning inkluderer blåmerker eller blødninger under huden, tjærefarget avføring, blod i urinen, neseblod, svimmelhet, trøtthet, blekhet eller slapphet, plutselig alvorlig hodepine, opphosting av blod og oppkast av blod.
- Dersom blødningen ikke stopper av seg selv, **ta kontakt med lege/legevakt øyeblikkelig**.
- Dersom du skal opereres, informer legen om at du bruker Eliquis.

Informasjon til helsepersonell

- Eliquis (apiksaban) er et oralt antikoagulantia som virker direkte ved selektiv hemming av faktor Xa.
- Eliquis kan øke risikoen for blødning. Dersom en alvorlig blødning oppstår, skal Eliquis seponeres umiddelbart.
- Behandling med Eliquis krever ikke rutinemessig overvåking av eksponering. En kalibrert kvantitativ anti-faktor Xa-analyse kan være nyttig i helt spesielle tilfeller, f.eks. overdose og akuttkirurgi (protrombintid (PT), internasjonalt standardisert skala (INR) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) koagulasjonstester anbefales ikke) – se SPC.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ELIQUIS 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte apiksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eliquis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Eliquis
3. Hvordan du bruker Eliquis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eliquis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Eliquis er og hva det brukes mot

Eliquis inneholder den aktive substansen apiksaban og tilhører gruppen legemidler som kalles antikoagulantia. Dette legemidlet bidrar til å hindre at blodpropper dannes ved å blokkere Faktor Xa, som er en viktig faktor i dannelsen av blodpropp.

Eliquis brukes hos voksne:

- for å forebygge dannelse av blodpropp (dyp venetrombose [DVT]) etter en hofte- eller kneproteseoperasjon. Etter en operasjon i hofte eller kne kan du ha høyere risiko for å utvikle blodpropper i venene (blodårene) i bena dine. Dette kan føre til at bena svulmer opp, med eller uten smerte. Dersom blodproppen blir transportert fra benet til lungene, kan den blokkere blodgjennomstrømningen og forårsake kortpustethet, med eller uten brystsmerte. Denne tilstanden (lungeemboli) kan være livstruende og krever umiddelbart medisinsk tilsyn.
- for å forebygge dannelse av blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) og minst en ytterligere risikofaktor. Blodpropp kan løsne og vandre til hjernen og føre til slag eller til andre organer og forhindre normal blodstrøm til organet (også kjent som systemisk blodpropp). Et slag kan være livstruende og krever umiddelbar medisinsk oppfølging.
- til behandling av blodpropper i blodårene i bena dine (dyp venetrombose) og i blodårene i lungene dine (lungeemboli), og for å forebygge at blodpropper kommer tilbake i blodårene i ben og/eller lunger.

2. Hva du må vite før du bruker Eliquis

Bruk ikke Eliquis

- **hvis du er allergisk** overfor apiksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du **blør svært mye**

- dersom du har en **sykdom i et organ** i kroppen som øker risikoen for alvorlige blødninger (som et **aktivt eller nylig sår** i mage eller tarm, **nylig blødning i hjernen**)
- dersom du har en **leversykdom** som kan føre til økt risiko for blødning (leverkoagulopati)
- hvis du **tar legemidler for å forebygge blodpropp** (f.eks. warfarin, rivaroksaban, dabigatran eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulant behandling eller mens du har et venøst eller arterielt kateter og du får heparin gjennom dette kateteret for å holde det åpent.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din, apoteket eller sykepleier før du tar denne medisinen dersom du har noe av følgende:

- **økt blødningsrisiko**, som:
 - **blødningsforstyrrelser**, inkludert tilstander som fører til redusert blodplateaktivitet
 - **svært høyt blodtrykk**, som ikke kontrolleres med medisiner
- du er eldre enn 75 år
- du veier 60 kg eller mindre
- **alvorlig nyresykdom, eller hvis du er på dialyse**
- **leverproblemer eller tidligere leverproblemer**
- Eliquis vil bli brukt med forsiktighet hos pasienter med tegn på endret leverfunksjon.
- **dersom du har hatt en slange (kateter) eller en injeksjon i ryggraden** (for bedøvelse eller smertereduksjon), vil legen din be deg om å ta Eliquis minst 5 timer etter fjerning av kateteret
- dersom du har en **kunstig hjerteklaff**
- dersom legen din fastslår at blodtrykket ditt er ustabil eller dersom det er planlagt annen behandling eller kirurgisk inngrep for å fjerne blodproppen fra lungene.

Dersom du må ha en operasjon eller en behandling som kan medføre blødning kan legen din be deg om å seponere dette legemidlet midlertidig for en liten periode. Spør lege hvis du er usikker på om en behandling kan medføre blødning.

Barn og ungdom

Eliquis er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Eliquis

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen medisiner kan øke effekten av Eliquis og noen kan redusere den. Legen din vil avgjøre om du bør behandles med Eliquis når du tar disse medisinene og hvor nøye du bør følges opp.

Følgende medisiner kan øke effekten av Eliquis og øke sjansen for uønsket blødning:

- noen **medisiner mot soppinfeksjoner** (f.eks. ketokonazol etc.)
- noen **antivirale legemidler mot HIV/AIDS** (f.eks. ritonavir)
- andre **medisiner som brukes for å redusere blodlevring** (f.eks. enoksaparin etc.)
- **antiinflammatoriske eller smertestillende legemidler** (f.eks. acetylsalisylsyre eller naproksen)
Spesielt dersom du er eldre enn 75 år og bruker acetylsalisylsyre, kan du ha økt blødningsrisiko.
- **medisiner mot høyt blodtrykk eller hjerteproblemer** (f.eks. diltiazem)

Følgende legemidler vil redusere Eliquis' evne til å bidra til forebygging av dannelsen av blodpropper:

- **medisiner som forebygger epilepsi eller kramper** (f.eks. fenytoin etc.)
- **Johannesurt** (naturligemiddel som brukes mot mild depresjon)
- **medisiner mot tuberkulose eller andre infeksjoner** (f.eks. rifampicin)

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Effektene av Eliquis på graviditet og på det ufødte barnet er ukjent. Du bør ikke ta Eliquis dersom du er gravid. **Kontakt legen din umiddelbart** dersom du blir gravid mens du bruker Eliquis.

Det er ukjent om Eliquis passerer over i morsmelken. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker denne medisinen når du ammer. De vil råde deg til enten å stoppe ammingen eller stoppe/ikke starte med Eliquis.

Kjøring og bruk av maskiner

Eliquis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

Eliquis inneholder laktose (en type sukker)

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse for noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar denne medisinen.

3. Hvordan du bruker Eliquis

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker

Dosering

Svelg tablettene med et glass vann. Eliquis kan tas med eller uten mat. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag for å få den beste behandlingseffekten.

Dersom du har problemer med å svelge en hel tablett, snakk med legen din om andre måter å ta Eliquis på. Tablettene kan knuses og blandes med vann eller 5 % dektrose i vann eller eplejuice eller eplemos like før du tar den.

Instruksjoner for knusing:

- Knus tablettene med en støter og morter.
- Overfør forsiktig alt pulveret til en passende beholder og bland deretter pulveret med litt vann, f. eks. 30 ml (2 spiseskjeer) eller en av de tre væskene nevnt ovenfor for å lage en blanding.
- Svelg blandingen.
- Skyll støteren og morteren du brukte for å knuse tablettene og skyll beholderen med litt vann eller en av de andre væskene (f. eks. 30 ml) og svelg skyllevæsken.

Hvis nødvendig, kan legen gi deg den knuste Eliquis-tabletten blandet i 60 ml vann eller 5 % dektrose i vann gjennom en slange via nesen til magen.

Ta Eliquis som anbefalt for følgende:

For å forebygge dannelse av blodpropp etter en hofte- eller kneproteseoperasjon.

Anbefalt dose er én tablett Eliquis 2,5 mg to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden.

Du bør ta den første tablettene 12 til 24 timer etter operasjonen.

Hvis du har hatt en stor **hofteoperasjon**, bør behandlingen vare fra 32 til 38 dager.

Hvis du har hatt en stor **kneoperasjon**, bør behandlingen vare fra 10 til 14 dager.

For å forebygge dannelse av blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme og minst én ytterligere risikofaktor.

Den anbefalte dosen er én tablett Eliquis **5 mg** to ganger daglig.

Den anbefalte dosen er én tablett Eliquis **2,5 mg** to ganger daglig dersom:

- du har alvorlig redusert nyrefunksjon
- to eller flere av følgende faktorer gjelder deg:
 - resultatene fra dine blodprøver viser dårlig nyrefunksjon (verdi på serumkreatinin er 133 mikromol/l eller høyere)
 - du er 80 år eller eldre
 - din vekt er 60 kg eller lavere

Den anbefalte dosen er én tablett to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden. Legen din vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

For å behandle blodpropper i blodårene (venene) i bena dine og blodpropper i blodårene i lungene dine.

Den anbefalte dosen er **to tabletter** av Eliquis **5 mg** to ganger daglig i de første 7 dagene, f.eks. to om morgenen og to om kvelden.

Etter syv dager er den anbefalte dosen **én tablett** av Eliquis **5 mg** to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden.

For å forebygge at blodpropper kommer tilbake etter fullført seks måneders behandling

Den anbefalte dosen er én tablett av Eliquis **2,5 mg** to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden.

Legen din vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Legen din kan endre din antikoagulerende behandling på følgende måte:

- *Endre fra Eliquis til antikoagulerende legemidler*
Slutt å ta Eliquis. Start behandling med antikoagulerende legemidler (for eksempel heparin) på det tidspunktet du skulle ha tatt neste tablett.
- *Endre fra antikoagulerende legemidler til Eliquis*
Slutt å ta antikoagulerende legemidler. Start behandling med Eliquis på samme tid som du ville ha tatt den neste dosen av antikoagulerende legemiddel. Fortsett deretter som normalt.
- *Endre fra antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) til Eliquis.*
Slutt å ta legemidlet som inneholder vitamin K-antagonist. Legen din må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal starte å ta Eliquis.
- *Endre fra Eliquis til antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin).*
Dersom legen din forteller deg at du må starte å ta legemidlet samtidig med en vitamin K-antagonist skal du fortsette å ta Eliquis i minst 2 dager etter den første dosen av legemidlet som inneholder en vitamin K-antagonist. Legen din må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal stoppe å ta Eliquis.

Dersom du tar for mye av Eliquis

Snakk med legen din umiddelbart dersom du har tatt mer Eliquis enn den dosen som er forskrevet. Ta med deg pakningen selv om ikke du har flere tabletter igjen.

Dersom du tar mer Eliquis enn det som er anbefalt, kan du ha økt risiko for blødninger. Hvis blødninger forekommer, kan det være nødvendig med kirurgi eller blodoverføring.

Dersom du har glemt å ta Eliquis

- Ta dosen så fort du husker det og:
 - ta neste dose med Eliquis til vanlig tid
 - fortsett deretter behandlingen som vanlig

Hvis du er usikker på hva du skal gjøre eller du har glemt å ta mer enn én dose, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier.

Dersom du avbryter behandlingen med Eliquis

Ikke avbryt behandlingen med Eliquis uten å ha snakket med legen din først. Risikoen for å utvikle blodpropp kan være høyere hvis du stopper behandlingen for tidlig.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Eliquis kan bli gitt for tre forskjellige medisinske tilstander. De kjente bivirkninger og hvor ofte de forekommer for hver av disse medisinske tilstandene kan avvike og er oppført separat nedenfor. For disse tilstandene er den vanligste generelle bivirkning av Eliquis blødning som kan være potensielt livstruende og kreve umiddelbar medisinsk oppfølging.

Følgende bivirkninger er kjent dersom du tar Eliquis for å forebygge dannelse av blodpropp etter hofte- eller kneproteseoperasjoner.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Blødninger, inkludert:
 - blod i urinen (som farger urinen rosa eller rød)
 - blåmerker og hevelser
 - vaginal blødning
- Kvalme

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Blødninger, inkludert:
 - blødninger etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelser, blod eller væske som siver ut fra operasjonssåret/snittet (sårveske)
 - blødninger i mage, tarm eller blod i avføring
 - blod i urinen
 - neseblødning
- Lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Blodprøver kan vise
 - unormal leverfunksjon
 - økning i noen leverenzymmer
 - økning av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan føre til at huden og øynene blir gule.
- Kløe

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1,000 personer)

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan føre til: oppsvulming av ansikt, lepper, munn, tunge og/eller hals og vanskeligheter med å puste. **Kontakt legen din umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.
- Blødninger:
 - i en muskel
 - i øynene
 - fra tannkjøttet og blod i spyttet når du hoster
 - fra endetarmen

Følgende bivirkninger er kjent dersom du tar Eliquis for å forebygge dannelse av blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme og minst en ytterligere risikofaktor.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

Blødninger, inkludert:

- i øynene
- i magen, tarmen eller mørk/svart blod i avføringen
- blod i urinen sett ved laboratorieprøve
- fra nesen
- fra tannkjøttet
- blåmerker og hevelser

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

Blødninger, inkludert:

- i hjernen eller ryggsoylen
- i munnen eller blod i spyttet når du hoster
- inne i magen, inne i rektum eller fra vagina
- lyst/rødt blod i avføringen
- blødning oppstått etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet.
- Kløe
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan forårsake: hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen og/eller halsen og pustevansker. **Kontakt legen din umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- blødning i lungene eller halsen
- blødning i rommet bak bukhalen

Følgende bivirkninger er kjente dersom du tar Eliquis for å behandle eller forebygge tilbakekomst av blodpropper i blodårene (venene) i bena dine og blodpropper i blodårene i lungene dine.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

Blødninger, inkludert:

- fra nesen
- fra tannkjøttet
- blod i urinen (som farger urinen rosa eller rød)
- blåmerker og hevelser
- i magen, i tarmen, i rektum

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

Blødninger, inkludert:

- i øynene eller blåmerker i øynene
- i munnen eller blod i spyttet når du hoster
- mørk/sort blod i avføringen
- inne i livmor eller fra vagina
- tester viser blod i avføring eller urin
- blåmerker og hevelse av et sår eller injeksjonsstedet
- Kløe

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- unormal tendens til spontan blødning, tap av røde blodceller på grunn av blødning Blødninger, inkludert:
- i hjernen
- i magen, lungene eller membranen som ligger rundt hjertet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eliquis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteren etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet..

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Eliquis

Virkestoffet er apiksaban. Hver tablett inneholder 2,5 mg apiksaban

Andre innholdstoffer er:

- Tablettkjerne: **vannfri laktose (se avsnitt 2)**, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat (E470b).
- Filmdrasjering: **laktosemonohydrat (se avsnitt 2)**, hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin, gult jernoksid (E172).

Hvordan Eliquis ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er gule, runde og merket med "893" på den ene siden og "2 ½" på den andre siden.

- De leveres i blistere i kartonger på 10, 20, 60, 168 og 200 filmdrasjerte tabletter.

- Endose-blistere i kartonger på 60 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter er også tilgjengelig for sykehusleveranse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pasientkort: Håndtering av informasjon

Inne i pakken med Eliquis vil du finne et pasientkort sammen med pakningsvedlegget, eller legen din kan gi deg et lignende kort. Dette pasientkortet inneholder informasjon som vil være til hjelp for deg og som kan varsle andre leger om at du bruker Eliquis. **Ha med deg dette kortet til enhver tid.**

1. Ta kortet
2. Adskill delen med språket ditt ved behov (dette er tilrettelagt med de perforerte kantene)
3. Fyll ut følgende del eller be legen din om å gjøre det:
 - Navn:
 - Fødselsdato:
 - Indikasjon:
 - Dose:mg to ganger daglig
 - Legens navn:
 - Legens telefonnummer:
4. Brett kortet sammen og ha det med deg til enhver tid

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 PFE, spol. 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)1 58 83 84 96

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ELIQUIS 5 mg tabletter, filmdrasjerte apiksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eliquis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Eliquis
3. Hvordan du bruker Eliquis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eliquis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Eliquis er og hva det brukes mot

Eliquis inneholder den aktive substansen apiksaban og tilhører gruppen legemidler som kalles antikoagulantia. Dette legemidlet bidrar til å hindre at blodpropper dannes ved å blokkere Faktor Xa, som er en viktig faktor i dannelsen av blodpropp.

Eliquis brukes hos voksne:

- for å forebygge dannelse av blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) og minst en ytterligere risikofaktor. Blodpropp kan løsne og vandre til hjernen og føre til slag eller til andre organer og forhindre normal blodstrøm til organet (også kjent som systemisk blodpropp). Et slag kan være livstruende og krever umiddelbar medisinsk oppfølging.
- til behandling av blodpropper i blodårene i bena dine (dyp venetrombose) og i blodårene i lungene dine (lungeemboli), og for å forebygge at blodpropper kommer tilbake i blodårene i ben og/eller lunger.

2. Hva du må vite før du bruker Eliquis

Bruk ikke Eliquis:

- **hvis du er allergisk** overfor apiksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du **blør svært mye**
- dersom du har en **sykdom i et organ** i kroppen som øker risikoen for alvorlige blødninger (som et **aktivt eller nylig sår** i mage eller tarm, **nylig blødning i hjernen**)
- dersom du har en **leversykdom** som kan føre til økt risiko for blødning (leverkoagulopati)
- hvis du **tar legemidler for å forebygge blodpropp** (f.eks. warfarin, rivaroksaban, dabigatran eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulant behandling eller mens du har et venøst eller arterielt kateter og du får heparin gjennom dette kateteret for å holde det åpent.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din, apoteket eller sykepleier før du tar denne medisinen dersom du har noe av følgende:

- **økt blødningsrisiko**, som:
 - **blødningsforstyrrelser**, inkludert tilstander som fører til redusert blodplateaktivitet
 - **svært høyt blodtrykk**, som ikke kontrolleres med medisiner
- du er eldre enn 75 år
- du veier 60 kg eller mindre
- **alvorlig nyresykdom, eller hvis du er på dialyse**
- **leverproblemer eller tidligere leverproblemer**
- dersom du har en **kunstig hjerteklaff**
- dersom legen din fastslår at blodtrykket ditt er ustabil eller dersom det er planlagt annen behandling eller kirurgisk inngrep for å fjerne blodproppen fra lungene.

Eliquis vil bli brukt med forsiktighet hos pasienter med tegn på endret leverfunksjon.

Dersom du må ha en operasjon eller en behandling som kan medføre blødning kan legen din be deg om å seponere dette legemidlet midlertidig for en liten periode. Spør lege hvis du er usikker på om en behandling kan medføre blødning.

Barn og ungdom

Eliquis er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Eliquis

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen medisiner kan øke effekten av Eliquis og noen kan redusere den. Legen din vil avgjøre om du bør behandles med Eliquis når du tar disse medisinene og hvor nøye du bør følges opp.

Følgende medisiner kan øke effekten av Eliquis og øke sjansen for uønsket blødning:

- noen **medisiner mot soppinfeksjoner** (f.eks. ketokonazol etc.)
- noen **antivirale legemidler mot HIV/AIDS** (f.eks. ritonavir)
- andre **medisiner som brukes for å redusere blodlevring** (f.eks. enoksaparin etc.)
- **antiinflammatoriske eller smertestillende legemidler** (f.eks. acetylsalisylsyre eller naproksen)
Spesielt dersom du er eldre enn 75 år og bruker acetylsalisylsyre, kan du ha økt blødningsrisiko.
- **medisiner mot høyt blodtrykk eller hjerteproblemer** (f.eks. diltiazem)

Følgende legemidler vil redusere Eliquis' evne til å bidra til forebygging av dannelsen av blodpropper:

- **medisiner som forebygger epilepsi eller kramper** (f.eks. fenytoin etc.)
- **Johannesurt** (naturlegemiddel som brukes mot mild depresjon)
- **medisiner mot tuberkulose eller andre infeksjoner** (f.eks. rifampicin)

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Effektene av Eliquis på graviditet og på det ufødte barnet er ukjent. Du bør ikke ta Eliquis dersom du er gravid. **Kontakt legen din umiddelbart** dersom du blir gravid mens du bruker Eliquis.

Det er ukjent om Eliquis passerer over i morsmelken. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker denne medisinen når du ammer. De vil råde deg til enten å stoppe ammingen eller stoppe/ikke starte med Eliquis.

Kjøring og bruk av maskiner

Eliquis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

Eliquis inneholder laktose (en type sukker)

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse for noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar denne medisinen.

3. Hvordan du bruker Eliquis

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker

Dosering

Svelg tablettene med et glass vann. Eliquis kan tas med eller uten mat. Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag for å få den beste behandlingseffekten.

Dersom du har problemer med å svelge en hel tablett, snakk med legen din om andre måter å ta Eliquis på. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller 5 % dektrose i vann eller eplejuice eller eplemos like før du tar den.

Instruksjoner for knusing:

- Knus tablettene med en støter og morter.
- Overfør forsiktig alt pulveret til en passende beholder og bland deretter pulveret med litt vann, f. eks. 30 ml (2 spiseskjeer) eller en av de tre væskene nevnt ovenfor for å lage en blanding.
- Svelg blandingen.
- Skyll støteren og morteren du brukte for å knuse tablettene og skyll beholderen med litt vann eller en av de andre væskene (f. eks. 30 ml) og svelg skyllevæsken.

Hvis nødvendig, kan legen gi deg den knuste Eliquis-tabletten blandet i 60 ml vann eller 5 % dektrose i vann gjennom en slange via nesen til magen.

Ta Eliquis som anbefalt for følgende:

For å forebygge dannelse av en blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme og minst en ytterligere risikofaktor.

Den anbefalte dosen er én tablett Eliquis **5 mg** to ganger daglig.

Den anbefalte dosen er én tablett Eliquis **2,5 mg** to ganger daglig dersom:

- du har **alvorlig redusert nyrefunksjon**
- **to eller flere av følgende faktorer gjelder deg:**
 - resultatene fra dine blodprøver viser dårlig nyrefunksjon (verdi på serumkreatinin er 133 mikromol/l eller høyere)
 - du er 80 år eller eldre
 - din vekt er 60 kg eller lavere.

Den anbefalte dosen er én tablett to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden. Legen din vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

For å behandle blodpropper i blodårene (venene) i bena dine og blodpropper i blodårene i lungene dine.

Den anbefalte dosen er **to tabletter** av Eliquis **5 mg** to ganger daglig i de første 7 dagene, f.eks. to om morgenen og to om kvelden.

Etter syv dager er den anbefalte dosen én tablett av Eliquis 5 mg to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden.

For å forebygge at blodpropper kommer tilbake etter fullført seks måneders behandling

Den anbefalte dosen er én tablett av Eliquis **2,5 mg** to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden.

Legen din vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Legen din kan endre din antikoagulerende behandling på følgende måte:

- *Endre fra Eliquis til antikoagulerende legemidler*
Slutt å ta Eliquis. Start behandling med antikoagulerende legemidler (f.eks. heparin) på det tidspunktet du skulle ha tatt neste tablett.
- *Endre fra antikoagulerende legemidler til Eliquis*
Slutt å ta antikoagulerende legemidler. Start behandling med Eliquis på samme tid som du ville ha tatt den neste dosen av antikoagulerende legemiddel. Fortsett deretter som normalt.
- *Endre fra antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) til Eliquis.*
Slutt å ta legemidlet som inneholder vitamin K-antagonist. Legen din må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal starte å ta Eliquis.
- *Endre fra Eliquis til antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin).*
Dersom legen din forteller deg at du må starte å ta legemidlet samtidig med en vitamin K-antagonist skal du fortsette å ta Eliquis i minst 2 dager etter den første dosen av legemidlet som inneholder en vitamin K-antagonist. Legen din må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal stoppe å ta Eliquis.

Dersom du tar for mye av Eliquis

Snakk med legen din umiddelbart dersom du har tatt mer Eliquis enn den dosen som er forskrevet. Ta med deg pakningen selv om ikke du har flere tabletter igjen.

Dersom du tar mer Eliquis enn det som er anbefalt, kan du ha økt risiko for blødninger. Hvis blødninger forekommer, kan det være nødvendig med kirurgi eller blodoverføring.

Dersom du har glemt å ta Eliquis

- Ta dosen så fort du husker det og:
 - ta neste dose med Eliquis til vanlig tid
 - fortsett deretter behandlingen som vanlig

Hvis du er usikker på hva du skal gjøre eller du har glemt å ta mer enn én dose, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier.

Dersom du avbryter behandlingen med Eliquis

Ikke avbryt behandlingen med Eliquis uten å ha snakket med legen din først. Risikoen for å utvikle blodpropp kan være høyere hvis du stopper behandlingen for tidlig.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Den vanligste generelle bivirkning av Eliquis er blødning, som kan være potensielt livstruende og kreve umiddelbar medisinsk oppfølging.

Følgende bivirkninger er kjent dersom du tar Eliquis for å forebygge dannelse av blodpropp i hjertet hos pasienter med en uregelmessig hjerterytme og minst én ytterligere risikofaktor.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

Blødninger, inkludert:

- i øynene
- i magen, tarmen eller mørk/svart blod i avføringen
- blod i urinen sett ved laboratorieprøve
- fra nesen
- fra tannkjøttet
- blåmerker og hevelser

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

Blødninger, inkludert:

- i hjernen eller ryggspylen
- i munnen eller blod i spyttet når du hoster
- inne i magen, inne i rektum eller fra vagina
- lyst/rødt blod i avføringen
- blødning oppstått etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet.
- Kløe
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan forårsake: hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen og/eller halsen og pustevansker. **Kontakt legen din umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- blødning i lungene eller halsen
- blødning i rommet bak bukhulen

Følgende bivirkninger er kjente dersom du tar Eliquis for å behandle eller forebygge tilbakekomst av blodpropper i blodårene (venene) i bena dine og blodpropper i blodårene i lungene dine.

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

Blødninger, inkludert:

- fra nesen
- fra tannkjøttet
- blod i urinen (som farger urinen rosa eller rød)
- blåmerker og hevelser
- i magen, i tarmen, i rektum

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

Blødninger, inkludert:

- i øynene eller blåmerker i øynene
- i munnen eller blod i spyttet når du hoster
- mørk/sort blod i avføringen
- inne i livmor eller fra vagina
- tester viser blod i avføring eller urin
- blåmerker og hevelse av et sår eller injeksjonsstedet
- Kløe

Sjeldne bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- unormal tendens til spontan blødning, tap av røde blodceller på grunn av blødning

Blødninger, inkludert:

- i hjernen
- i magen, lungene eller membranen som ligger rundt hjertet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eliquis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteren etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet..

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Eliquis

Virkestoffet er apiksaban. Hver tablett inneholder 5 mg apiksaban

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: **vannfri laktose (se avsnitt 2)**, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat (E470b).
- Filmdrasjering: **laktosemonohydrat (se avsnitt 2)**, hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin, rødt jernoksid (E172).

Hvordan Eliquis ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er rosa, ovale og merket med ”894” på den ene siden og ”5” på den andre siden.

- De leveres i blistere i kartonger på 14, 20, 28, 56, 60, 168 og 200 filmdrasjerte tabletter.
- Endose-blistere i kartonger på 100 x 1 filmdrasjerte tabletter er også tilgjengelig for sykehusleveranse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Pasientkort: Håndtering av informasjon

Inne i pakken med Eliquis vil du finne et pasientkort sammen med pakningsvedlegget, eller legen din kan gi deg et lignende kort. Dette pasientkortet inneholder informasjon som vil være til hjelp for deg og som kan varsle andre leger om at du bruker Eliquis. Ha med deg dette kortet til enhver tid.

1. Ta kortet
2. Adskill den delen med språket ditt ved behov (dette er tilrettelagt med de perforerte kantene)
3. Fyll ut følgende del eller be legen din om å gjøre det:
 - Navn:
 - Fødselsdato:
 - Indikasjon:
 - Dose :mg to ganger daglig
 - Legens navn:
 - Legens telefonnummer:
4. Brett kortet sammen og ha det med deg til enhver tid

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 PFE, spol. 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)1 58 83 84 96

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
farmacevske 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for apiksaban har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I løpet av rapporteringsperioden for den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten, mottok innehaveren av markedsføringstillatelsen noen kommentarer via Medisinsk informasjonstjeneste vedrørende tydeliggjøring av doseanbefalinger hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Tatt i betraktning viktigheten av dosering hos denne sårbare subpopulasjonen, og for å forhindre feildosering, har PRAC vurdert at doseanbefalingen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon i pkt. 4.2 i preparatomtalen (SPC) skal tydeliggjøres. Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon er det tydeliggjort at ved forebygging av venøse tromboemboliske hendelser ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, for behandling av dyp venetrombose (DVT), behandling av lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakevendende DVT og LE, erdosejustering ikke nødvendig. Ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAF) og serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l forbundet med alder ≥ 80 år eller kroppsvekt ≤ 60 kg, er en dosereduksjon nødvendig og beskrevet i produktinformasjonen. Ved fravær av andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt), er dosejustering ikke nødvendig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) er det tydeliggjort at ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF, skal pasientene motta laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig, og ingen endring er gjort i anbefalingen ved andre indikasjoner der apiksaban skal brukes med forsiktighet.

Derfor, i lys av de data som presenteres i evaluerte PSUR(er), mente PRAC at endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder apiksaban var berettiget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for apiksaban mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder apiksaban er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen.