BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eliquis 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg apixaban.

Hjälpämnen med känd effekt
Varje 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 51,43 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)
Gula, runda tabletter med 893 präglat på ena sidan och 2½ på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik.

Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer, såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), ålder ≥ 75 år, hypertoni, diabetes mellitus, symtomatisk hjärtsvikt (NYHA-klass ≥ II).

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE), och profylax av recidiverande DVT och LE hos vuxna (se avsnitt 4.4 beträffande hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Profylax av VTE (VTEp): elektiv höft- eller knäledsplastik
Rekommenderad dos av apixaban är 2,5 mg oralt två gånger dagligen. Den initiala dosen bör tas 12 till 24 timmar efter operation.

Läkare bör, när tidpunkt för behandlingsstart inom ovanstående intervall bestäms överväga de potentiella fördelarna med tidig VTE profylax, så väl som riskerna för post-operativ blödning.

Patienter som genomgår höftledsplastik
Rekommenderad behandlingslängd är 32 till 38 dagar.

Patienter som genomgår knäledsplastik
Rekommenderad behandlingslängd är 10 till 14 dagar.

Profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF)
Den rekommenderade dosen av apixaban är 5 mg oralt två gånger dagligen.

Approved

Dosreduktion
För patienter med NVAF och som uppfyller minst två av följande kriterier, är den rekommenderade dosen av apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen: ålder ≥ 80 år, kroppsvikt ≤ 60 kg eller serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l).

Långtidsbehandling rekommenderas.

Behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE)
Rekommenderad dos av apixaban för behandling av akut DVT och behandling av LE är 10 mg taget peroralt två gånger dagligen under de första 7 dagarna följt av 5 mg två gånger dagligen. I enlighet med tillgängliga medicinska riktlinjer ska kortvarig behandling (minst 3 månader) vara baserad på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången operation, trauma, immobilisering).

Rekommenderad dos av apixaban som profylax av recidiverande DVT och LE är 2,5 mg taget peroralt två gånger dagligen. När profylax av recidiverande DVT och LE är indicerad, ska 2,5 mg dosen två gånger dagligen sättas in efter slutförd 6-månadersbehandling med apixaban 5 mg två gånger dagligen eller med annat antikoagulantium, enligt anvisningarna i tabell 1 nedan (se även avsnitt 5.1).

Tabell 1:

	Doseringsschema	Maximal dagsdos
Behandling av DVT eller LE	10 mg två gånger dagligen under de första 7 dagarna	20 mg
	följt av 5 mg två gånger dagligen	10 mg
Profylax av recidiverande DVT och/eller LE efter slutförd 6-månadersbehandling för DVT eller LE	2,5 mg två gånger dagligen	5 mg

Den samlade behandlingstiden ska anpassas individuellt efter att nyttan med behandlingen har vägts omsorgsfullt mot blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

Missad dos
Om en dos missas ska patienten ta Eliquis omedelbart och sedan fortsätta ta tabletterna två gånger dagligen som tidigare.

Övergång
Övergång från parenteral antikoagulationsbehandling till Eliquis (och vice versa) kan ske vid nästa schemalagda doseringstillfälle (se avsnitt 4.5). Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt.

Övergång från behandling med vitamin K-antagonist (VKA) till Eliquis
Då patienter övergår från behandling med vitamin K-antagonist (VKA) till Eliquis, ska behandlingen med warfarin, eller annan VKA, avslutas och behandlingen med Eliquis inledas när INR (international normalized ratio) är < 2.

Övergång från Eliquis till VKA-behandling
Då patienter övergår från Eliquis till VKA-behandling ska administreringen av Eliquis fortgå i minst 2 dagar efter det att VKA-behandlingen har påbörjats. Efter 2 dagars samtidig administrering av Eliquis och VKA, ska INR mätas före nästa schemalagda dos av Eliquis. Samtidig administrering av Eliquis och VKA ska fortgå tills INR är ≥ 2.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Approved

Hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) gäller följande rekommendationer (se avsnitt 4.4 och 5.2):

- vid profylax av VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp), vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) ska apixaban användas med försiktighet.

- vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF:
  - patienter bör få den lägre apixabandoseringen på 2,5 mg två gånger dagligen.
  - patienter med serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l) och en ålder ≥ 80 år eller kroppsvikt ≤ 60 kg, bör också få den lägre apixabandoseringen på 2,5 mg två gånger dagligen.

Apaxiban rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 15 ml/min eller till patienter som genomgår dialys eftersom klinisk erfarenhet saknas (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Nedsatt leverfunktion
Eliquis är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom associerad med koagulationsrubbning och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Det rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Det kan användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Patienter med förhöjda leverenzymvärden alaninaminotransferas (ALAT)/aspartataminotransferas (ASAT) >2 x övre normalgräns) eller totalt bilirubin ≥ 1,5 x övre normalgräns var exkluderade i kliniska prövningar. Därför bör Eliquis användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Innan behandling med Eliquis påbörjas, bör leverfunktionstester utföras.

Kroppsvikt
VTEp och VTE behandling - Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 4.4 och 5.2).

NVAF - Ingen dosjustering behövs, om inte patienten uppfyller kriterierna för dosreduktion (se stycket *Dosreduktion* i början av avsnitt 4.2).

Kön
Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Äldre personer
VTEp och VTE behandling - Ingen dosjustering behövs (se avsnitten 4.4 och 5.2).

NVAF - Ingen dosjustering behövs, om inte patienten uppfyller kriterierna för dosreduktion (se stycket *Dosreduktion* i början av avsnitt 4.2).

Konvertering (NVAF)
Patienter kan fortsätta använda apixaban under konvertering.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Eliquis för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning
Eliquis ska intas med vatten, med eller utan föda.

Approved

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Eliquistabletterna krossas och lösas upp i vatten, eller i 5% glukoslösning (D5W), eller i äppeljuice, eller blandas med äppelmos, och omedelbart administreras oralt (se avsnitt 5.2). Alternativt kan Eliquistabletterna krossas och lösas upp i 60 ml vatten eller D5W och omedelbart ges genom nasogastrisk sond (se avsnitt 5.2).
Krossade Eliquis tabletter är stabila i vatten, D5W, äppeljuice och äppelmos i upp till 4 timmar.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Pågående kliniskt signifikant blödning.
- Leversjukdom associerad med koagulationsrubbning och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 5.2).
- Händelse eller tillstånd som bedöms som en betydande riskfaktor för större blödning. Detta kan inkludera pågående eller nyligen inträffad gastrointestinal ulceration, förekomst av maligna neoplasmer med hög blödningsrisk, nyligen inträffad hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen inträffad intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskuläraneurysm eller omfattande intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Samtidig behandling med något annat antikoagulantium såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin m fl), heparinderivat (fondaparinux m fl), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, dabigatran m fl) förutom vid särskilda omständigheter under byte av antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.2) eller då UFH ges i doser nödvändiga för att bibehålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningsrisk
Som med andra antikoagulantia ska patienter som tar Eliquis noggrant observeras avseende tecken på blödning. Försiktighet rekommenderas vid tillstånd med ökad blödningsrisk. Administreringen av Eliquis bör avbrytas vid svår blödning (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Trots att behandling med apixaban inte kräver rutinmässig laboratorisk övervakning kan ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa-test vara användbart i undantagsfall, vid vilka information om apixabanexponering kan vara avgörande för kliniska beslut, såsom vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1).

Interaktioner med andra läkemedel som påverkar hemostas
På grund av en ökad risk för blödning, är samtidig behandling med något annat antikoagulantium kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Vid samtidig behandling med Eliquis och trombocytaggregationshämmande läkemedel ökar risken för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet måste iakttas om patienten samtidigt behandlas med icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra.

Efter kirurgi rekommenderas inte samtidig behandling av Eliquis med andra trombocytaggregationshämmare (se avsnitt 4.5).

Hos patienter med förmaksflimmer och tillstånd som kräver mono- eller duoterapi med trombocytaggregationshämmare, krävs en noggrann utvärdering av de potentiella fördelarna mot de potentiella riskerna innan denna behandling kombineras med Eliquis.

I en klinisk studie på patienter med förmaksflimmer, ökade samtidig användning av ASA blödningsrisken med apixaban från 1,8 % per år till 3,4 % per år och blödningsrisken med warfarin från 2,7 % per år till 4,6 % per år. I denna kliniska studie förekom en begränsad (2,1 %) samtidig behandling med en andra trombocytaggregationshämmare.

Approved

I en klinisk studie på högriskpatienter efter akut koronart syndrom, karakteriserade av multipla samtidiga hjärt- och icke hjärtrelaterade sjukdomar, som behandlades med ASA eller kombinationen ASA och klopidogrel, rapporterades en signifikant ökad risk för större blödning enligt ISTH (international society of thrombosis and haemostasis) (5,13 % årligen) med apixaban jämfört med placebo (2,04 % per år).

Användning av trombolys för behandling av akut ischemisk stroke
Erfarenheten är mycket begränsad avseende användning av trombolys för behandling av akut ischemisk stroke hos patienter som behandlas med apixaban.

Patienter med mekanisk hjärtklaffprotes
Säkerhet och effekt för Eliquis har inte studerats hos patienter med mekanisk hjärtklaffprotes, med eller utan förmaksflimmer. Därför rekommenderas inte Eliquis under dessa förutsättningar.

Kirurgi och invasiva ingrepp
Eliquis bör sättas ut minst 48 timmar före elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp förenade med en måttlig eller hög risk för blödning. Detta innefattar ingrepp varvid sannolikheten för klinisk signifikanta blödningar inte kan uteslutas eller vid vilka risk för blödning är oacceptabel.

Eliquis bör sättas ut minst 24 timmar före elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp förenade med en låg risk för blödning. Detta innefattar interventioner varvid eventuell blödning förväntas bli minimal, vid icke-kritiskt område eller vara lättkontrollerad.

Om kirurgi eller invasiva ingrepp inte kan senareläggas, utöva lämplig försiktighet och ta hänsyn till den ökade risken för blödning. Risken för blödning ska värderas mot hur brådskande ingreppet är.

Eliquisbehandlingen bör återupptas så snart som möjligt efter det invasiva ingreppet eller kirurgin, förutsatt att den kliniska situationen tillåter det samt att adekvat hemostas har uppnåtts (för konvertering se avsnitt 4.2).

Tillfälligt behandlingsavbrott
Då behandlingen med antikoagulantia, inklusive Eliquis, avbryts på grund av blödning, inför elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp, utsätts patienten för en ökad risk för trombos. Uppehåll i behandlingen bör undvikas och om antikoagulation med Eliquis av någon anledning tillfälligt måste avbrytas bör behandlingen återupptas så snart som möjligt.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punktion
När neuraxialanestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunktion utförs, utsätts patienter som behandlas med antitrombotiska läkemedel för profylax av tromboemboliska komplikationer, för risken att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativt kvarliggande epiduralkateter eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Kvarliggande epidural eller intratekal kateter måste avlägsnas minst 5 timmar innan den första Eliquis-dosen ges. Risken kan också öka av traumatisk eller upprepad epidural- eller spinalpunktion. Patienterna ska övervakas med täta intervall avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domning eller svaghetskänsla i benen, onormal tarm- eller blåsfunktion). Om en neurologisk påverkan noteras krävs omedelbar diagnos och behandling. Innan en neuroaxialintervention inleds ska läkaren väga den potentiella nyttan mot risken för patienter med pågående behandling med antikoagulantia och för patienter som kommer att få antikoagulantia som trombosprofylax.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av apixaban med kvarliggande intratekala eller epidurala katetrar. Ifall det finns ett sådant behov och baserat på generella PK-data för apixaban, bör det vara ett tidsintervall på 20-30 timmar (dvs 2 x halveringstiden) mellan den sista dosen apixaban och avlägsnande av kateter, och minst en dos bör utebli före katetern tas ut. Nästa dos av apixaban kan ges då minst 5 timmar har gått efter det att katetern avlägsnats. Liksom för alla nya antikoagulantia,

finns begränsad erfarenhet med neuroaxial blockad och extrem försiktighet rekommenderas därför när apixaban används vid neuraxial blockad.

Hemodynamiskt instabila patienter med lungembolism eller patienter som behöver trombolys eller pulmonell embolektomi
Eliquis rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungembolism som är hemodynamiskt instabila eller som kan komma att genomgå trombolys eller pulmonell embolektomi eftersom säkerheten och effekten för apixaban inte har fastställts i dessa kliniska situationer.

Patienter med aktiv cancer
Säkerhet och effekt för apixaban som behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) hos patienter med aktiv cancer har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Begränsade kliniska data tyder på att plasmakoncentrationerna av apixaban ökar hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Vid profylax av VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp), vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) ska apixaban användas med försiktighet hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF, bör patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) och patienter med serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l) tillsammans med ålder ≥ 80 år eller kroppsvikt ≤ 60 kg få en lägre dosering av apixaban på 2,5 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Apixaban rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 15 ml/min eller till patienter som genomgår dialys eftersom klinisk erfarenhet saknas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Äldre patienter
Blödningsrisken kan öka i takt med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

Även samtidig behandling med Eliquis och ASA bör ske med försiktighet till äldre patienter på grund av en potentiellt högre blödningsrisk.

Kroppsvikt
Låg kroppsvikt (<60 kg) kan öka risken för blödning (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion
Eliquis är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom associerad med koagulationsrubbning och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Det rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Det bör användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B) (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Patienter med förhöjda leverenzymer, ALAT/ASAT > 2 x övre normalgräns eller totalt bilirubin ≥ 1,5 x övre normalgräns, exkluderades från kliniska prövningar. Därför bör Eliquis användas med försiktighet i denna population (se avsnitt 5.2). Innan behandling med Eliquis påbörjas ska leverfunktionstester utföras.

Interaktion med hämmare av både cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och P-glykoprotein (P-gp)
Användning av Eliquis rekommenderas inte till patienter som samtidigt får systembehandling med kraftfulla hämmare av både CYP3A4 och P-gp, som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol) och HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir). Dessa läkemedel kan öka

apixaban-exponeringen 2-faldigt (se avsnitt 4.5) eller mer i närvaro av ytterligare faktorer som ökar apixaban-exponeringen (t.ex. allvarligt nedsatt njurfunktion).

Interaktion med inducerare av både CYP3A4 och P-gp
Samtidig användning av Eliquis och starka inducerare av CYP3A4 och P-gp (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamezipin, fenobarbital och johannesört) kan leda till en 50-procentig minskning av apixaban-exponeringen. I en klinisk prövning på patienter med förmaksflimmer, observerades en minskad effekt och en högre risk för blödning vid samtidig behandling med apixaban och starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp, jämfört med vid behandling med enbart apixaban.

Hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp gäller följande rekommendationer (se avsnitt 4.5):

- vid profylax av VTE i samband med elektiv höft- eller knäledsplastik, vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och vid profylax av recidiverande DVT och LE bör apixaban användas med försiktighet,

- vid behandling av DVT och behandling av LE bör apixaban inte användas eftersom effekten kan försämras.

Höftfrakturkirurgi
Det finns inga kliniska prövningar av apixaban som utvärderar säkerhet och effekt hos patienter som genomgår höftfrakturkirurgi. Läkemedlet rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Laboratorievärden
Koagulationstester [t.ex. protrombintid (PT), INR och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)] påverkas som förväntat av apixabans verkningssätt. De förändringar som observerats i dessa koagulationstester vid den väntade terapeutiska dosen är små och mycket varierande (se avsnitt 5.1).

Information om hjälpämnen
Eliquis innehåller laktos. Personer med de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hämmare av CYP3A4 och P-gp
Samtidig administrering av apixaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen), en stark hämmare av både CYP3A4 och P-gp, ledde till en fördubbling av genomsnittlig AUC för apixaban och en 1,6-faldig ökning av genomsnittligt C_{max}

Användning av Eliquis rekommenderas inte till patienter som samtidigt får systembehandling med kraftfulla hämmare av både CYP3A4 och P-gp, som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol) och HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som inte anses vara starka hämmare av både CYP3A4 och P-gp (såsom diltiazem, naproxen, amidaron, verapamil och kinidin) förväntas öka plasmakoncentrationen av apixaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav diltiazem (360 mg en gång dagligen), som betraktas som en måttlig hämmare av CYP3A4 och en svag hämmare av P-gp, en 1,4-faldig ökning av genomsnittlig AUC och 1,3faldig ökning av C-max för apixaban. Naproxen (500 mg, singeldos), en hämmare av P-gp men inte av CYP3A4, gav en 1,5-faldig respektive 1,6-faldig ökning av genomsnittlig AUC respektive C-max för apixaban. Ingen dosjustering krävs för apixaban när det ges samtidigt med mindre potenta hämmare av CYP3A4 och/eller P-gp.

Inducerare av CYP3A4 och P-gp
Samtidig administrering av apixaban och rifampicin, en stark inducerare av både CYP3A4 och P-gp, ledde till en minskning på cirka 54 % respektive 42 % för genomsnittlig AUC och C_{max} för apixaban. Samtidig användning av apixaban och andra starka inducerare av CYP3A4 och P-gp (t.ex, fenytoin,

karbamezipin, fenobarbital och johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av apixaban. Ingen dosjustering krävs för apixaban när det ges samtidigt med dessa läkemedel. Däremot ska apixaban användas med försiktighet som profylax av VTE i samband med elektiv höft- och knäledsplastik, som profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och som profylax av recidiverande av DVT och LE hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp.

Apixaban rekommenderas inte för behandling av DVT och LE hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp eftersom effekten kan försämras (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare och NSAID
På grund av en ökad blödningsrisk är samtidig behandling med andra antikoagulantia kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg singeldos) och apixaban (5 mg singeldos) observerades en additativ effekt på anti-faktor Xa aktiviteten.

Inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner kunde iakttas när apixaban gavs samtidigt som ASA 325 mg en gång dagligen.

Apixaban administrerat samtidigt som klopidogrel (75 mg en gång dagligen) eller kombinationen klopidogrel 75 mg och ASA 162 mg en gång dagligen eller med prasugrel (60 mg följt av 10 mg en gång dagligen) i fas I-studier visade ingen relevant ökning av blödningstid, eller ytterligare hämning av trombocytaggregation jämfört med administrering av trombocythämmande medel utan apixaban. Ökningen av koagulationsvärden (PT, INR och aPTT) motsvarade effekterna av behandling med enbart apixaban.

Naproxen (500 mg), en hämmare av P-gp, gav en 1,5-faldig respektive 1,6-faldig ökning av genomsnittlig AUC respektive Cmax för apixaban. Motsvarande ökningar observerades i koagulationstester för apixaban. Inga förändringar observerades av naproxens effekt på arakidonsyrainducerad trombocytaggregation och ingen kliniskt relevant förlängd blödningstid sågs efter samtidig administrering av apixaban och naproxen.

Trots dessa resultat kan det farmakodynamiska svaret vara mer uttalat hos vissa individer då trombocythämmande medel administreras samtidigt med apixaban. Eliquis bör användas med försiktighet vid samtidig behandling med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra), då dessa läkemedel vanligen medför ökad blödningsrisk. En signifikant ökad blödningsrisk rapporterades hos patienter med akut koronart syndrom som i en klinisk studie fick en trippelkombination av apixaban, ASA och klopidogrel (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som förknippas med allvarliga blödningar rekommenderas inte samtidigt med Eliquis, som: trombolytiska medel, GPIIb/IIIa-receptorantagonister, tienopyridiner (t.ex. klopidogrel), dipyridamol, dextran och sulfinpyrazon.

Övriga samtidiga behandlingar
Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner sågs när apixaban togs samtidigt som atenolol eller famotidin. Samtidig administrering av apixaban 10 mg och atenolol 100 mg hade ingen kliniskt relevant effekt på apixabans farmakokinetiska egenskaper. Efter samtidig administrering av de två läkemedlena var genomsnittlig AUC och C_{max} för apixaban 15 % respektive 18 % lägre än då apixaban gavs ensamt. Administrering av apixaban 10 mg och famotidin 40 mg hade ingen effekt på AUC eller C_{max} för apixaban.

Effekt av apixaban på andra läkemedel
In vitro-studier av apixaban visade ingen hämmande effekt på aktiviteten av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 (IC50 > 45 µM) och en svagt hämmande effekt på aktiviteten av CYP2C19 (IC50 > 20 µM) vid koncentrationer som ligger signifikant högre än de

maximala plasmakoncentrationer som observerats hos patienter. Apixaban inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 vid koncentrationer på upp till 20 µM. Apixaban förväntas därför inte förändra metabolisk clearance av läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av dessa enzymer. Apixaban är inte en signifikant hämmare av P-gp.

I de studier av friska försökspersoner som beskrivs nedan förändrade inte apixaban de farmakokinetiska egenskaperna hos digoxin, naproxen eller atenolol på något avgörande sätt.

Digoxin
Samtidig administrering av apixaban (20 mg en gång dagligen) och digoxin (0,25 mg en gång dagligen), ett P-gp-substrat, påverkade inte AUC eller C_{max} för digoxin. Apixaban hämmar därför inte P-gp-medierad substrattransport.

Naproxen
Samtidig administrering av singeldoser av apixaban (10 mg) och naproxen (500 mg), ett ofta använt NSAID, hade ingen effekt på AUC eller C_{max} för naproxen.

Atenolol
Samtidig administrering av en singeldos av apixaban (10 mg) och atenolol (100 mg), en ofta använd betablockerare, hade ingen effekt på farmakokinetiken för atenolol.

Aktivt kol
Administrering av aktivt kol minskar exponeringen av apixaban (se avsnitt 4.9).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns inga data från behandling av gravida kvinnor med apixaban. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Apixaban rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Det är okänt om apixaban eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga data från djur har visat att apixaban utsöndras i mjölk. Hos råtta fann man en hög mjölk/plasma-kvot hos moderdjuret (C_{max} cirka 8, AUC cirka 30), möjligen beroende på aktiv transport över till mjölken. Risker för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller sätta ut/avstå från behandling med apixaban.

Fertilitet
Studier på djur som doserades med apixaban har inte visat någon påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eliquis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Säkerheten för apixaban har studerats i 7 kliniska fas III-studier på mer än 21 000 patienter: mer än 5 000 patienter i VTEp-studier, mer än 11 000 patienter i NVAF-studier och mer än 4 000 patienter i studier av VTE-behandling (VTE), under en total genomsnittlig exponering på 20 dagar, 1,7 år respektive 221 dagar (se avsnitt 5.1).

Vanliga biverkningar var blödning, kontusion, näsblödning och hematom (se tabell 2 för biverkningsprofil och frekvenser per indikation).

I VTEp-studierna uppträdde biverkningar hos totalt 11 % av patienterna behandlade med apixaban 2,5 mg två gånger dagligen. Den totala incidensen av biverkningar relaterade till blödning med apixaban var 10 % i studierna av apixaban vs enoxaparin.

I NVAF-studierna var den totala incidensen av biverkningar relaterade till blödning med apixaban 24,3 % i studien av apixaban vs warfarin och 9,6 % i studien av apixaban vs acetylsalicylsyra. I studien av apixaban vs warfarin var incidensen av större gastrointestinala blödningar, enligt ISTH, (inklusive övre GI, lägre GI och rektala blödningar) 0,76 %/år med apixaban. Incidensen av större intraokulära blödningar, enligt ISTH, var 0,18 %/år med apixaban.

I studierna av VTE-behandling var den totala incidensen av biverkningar relaterade till blödning med apixaban 15,6 % i studien av apixaban vs enoxaparin/warfarin och 13,3 % i studien av apixaban vs placebo (se avsnitt 5.1).

Biverkningstabell
I tabell 2 listas biverkningarna, för VTEp, NVAF respektive behandling av VTE, indelade efter organsystemklass och frekvenser enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2

Organsystemklass	**Profylax av VTE hos vuxna patienter som har genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp)**	**Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)**	**Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverade DVT och LE (VTE)**
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Vanliga	-	-
Trombocytopeni	Mindre vanliga	-	-
Immunsystemet			
Överkänslighet, allergiskt ödem och anafylaxi	Sällsynta	Mindre vanliga	-
Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga*
Centrala och perifera nervsystemet			
Hjärnblödning	-	Mindre vanliga	Sällsynta
Ögon			
Ögonblödning (inkl. konjunktival blödning)	Sällsynta	Vanliga	Mindre vanliga
Blodkärl			
Blödning, hematom	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hypotoni (inkl. hypotoni under ingreppet)	Mindre vanliga	-	-
Intraabdominal blödning	-	Mindre vanliga	-
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			
Näsblödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning från andningsvägar	-	Sällsynta	Sällsynta

Approved

Organsystemklass	Profylax av VTE hos vuxna patienter som har genomgått elektiv höft- eller knäledsplastik (VTEp)	Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)	Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverade DVT och LE (VTE)
Magtarmkanalen			
Illamående	Vanliga	-	-
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hemorroidal blödning, blödning i munnen	-	Mindre vanliga	-
Blod i avföringen	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Rektal blödning, gingival blödning	Sällsynta	Vanliga	Vanliga
Retroperitoneal blödning	-	Sällsynta	-
Lever och gallvägar			
Förhöjda transaminaser, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, onormala leverfunktionsvärden, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, förhöjt bilirubin i blodet	Mindre vanliga	-	-
Hud och subkutan vävnad			
Hudutslag	-	Mindre vanliga	-
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Muskelblödning	Sällsynta	-	-
Njurar och urinvägar			
Hematuri	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			
Onormal vaginal blödning, urogenital blödning	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Blödning vid appliceringsstället	-	Mindre vanliga	-
Undersökningar			
Ockult tarmblödning	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			
Kontusion	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Blödning efter ingreppet (inkl. hematom, sårblödning, hematom på platsen för kärlpunktion och blödning på kateterställe), sårsekretion, blödning på incisionsstället (inkl. hematom på incisionsstället), operativ blödning	Mindre vanliga	-	-
Traumatisk blödning, blödning efter ingreppet, blödning på incisionsstället	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga

* Det fanns inga förekomster av generaliserad klåda i CV185057 (långsiktigt förebyggande av VTE)

Behandling med Eliquis kan innebära en ökad risk för ockult eller synlig blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan leda till posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och

svårighetsgrad varierar med var blödningen är lokaliserad och blödningens omfattning (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen antidot mot Eliquis. Överdosering av apixaban kan leda till ökad risk för blödning. Om blödningskomplikationer tillstöter måste behandlingen avbrytas och blödningskällan lokaliseras. Inledning av lämplig behandling, som kirurgisk hemostas eller transfusion av färskfrusen plasma, bör övervägas.

I kontrollerade kliniska prövningar, orsakade oralt administrerat apixaban som gavs till friska försökspersoner i doser upp till 50 mg dagligen under 3 till 7 dagar (25 mg två gånger dagligen i 7 dagar eller 50 mg dagligen i 3 dagar) inga kliniskt relevanta biverkningar.

Hos friska frivilliga, som administrerades aktivt kol 2 och 6 timmar efter intag av en 20-mg-dos apixaban, reducerades medel-AUC med 50 % respektive 27 %, utan påverkan på Cmax. Medelvärdet på apixabans halveringstid reducerades från 13,4 timmar till 5,3 timmar respektive 4,9 timmar, då aktivt kol administrerades 2 och 6 timmar efter apixaban. Därmed kan administrering av aktivt kol vara användbart vid hantering av överdosering eller intag av misstag.

Om livshotande blödning inte kan kontrolleras genom ovanstående åtgärder kan administrering av protrombinkomplexkoncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa övervägas. Reversering av Eliquis farmakodynamiska effekter, visat vid analyser av ändringar i trombinbildning, var tydligt vid slutet av infusionen och baslinjevärden uppnåddes inom 4 timmar efter starten av en 30-minuters infusion med en 4-faktor PCC hos friska individer. Det finns emellertid ingen klinisk erfarenhet från användning av 4-faktor PCC-produkter för reversering av blödning hos individer som har fått Eliquis. För närvarande finns inga erfarenheter av användning av rekombinant faktor VIIa till individer som får apixaban. Upprepade doser av rekombinant faktor VIIa kan övervägas och titreras beroende på hur blödningen utvecklas.

Vid större blödningar bör det övervägas att konsultera en koagulationsexpert, beroende på lokal tillgänglighet.

Hemodialys reducerade AUC för apixaban med 14 % hos patienter med terminal njursvikt (ESRD), när en singeldos av apixaban 5 mg administrerades per oralt. Därmed är hemodialys sannolikt inte en effektiv metod för hantering av apixabanöverdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska medel, direkt faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF02

Verkningsmekanism
Apixaban är en kraftfull, oral, reversibel, direkt och ytterst selektiv hämmare av faktor Xa. Inget antitrombin III krävs för antitrombotisk aktivitet. Apixaban hämmar fri och koagelbunden faktor Xa och protrombinasaktiviteten. Apixaban har ingen direkt påverkan på trombocytaggregationen men hämmar indirekt trombocytaggregation som induceras av trombin. Genom att hämma faktor Xa förebygger apixaban att trombin bildas och tromber utvecklas. Prekliniska studier av apixaban på djur

har visat antitrombotisk effekt vid förebyggande av arteriell och venös trombos vid doser som gav bibehållen hemostas.

Farmakodynamiska effekter
De farmakodynamiska effekterna av apixaban är en följd av verkningsmekanismen (FXa-hämning). Genom FXa-hämningen förlänger apixaban koaguleringsvärden som protrombintid (PT), INR och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT). Förändringar observerade i dessa koagulationstester vid den förväntade terapeutiska dosen är små och av mycket varierande grad. Värdena bör inte användas för att bedöma de farmakodynamiska effekterna av apixaban. I trombinbildningsanalyser minskade apixaban den endogena trombinpotentialen, ett mått på trombinbildning i human plasma.

Apixaban uppvisar också anti-FXa-aktivitet vilket visar sig i en sänkt aktivitet hos faktor Xa-enzymet hos flera kommersiella anti-FXa kit. Dock skiljer sig resultaten mellan olika kit. Data från kliniska studier finns bara tillgängliga från den kromogena analysen Rotachrom® Heparin. Anti-FXa-aktiveteten har ett nära och direkt linjärt samband med koncentrationen av apixaban i plasma och når maxvärdet samtidigt som apixabankoncentrationen i plasma är som högst. Förhållandet mellan plasmakoncentrationen av apixaban och anti-FXa-aktiviteten är nästan linjärt över ett brett dosintervall för apixaban.

Tabell 3 nedan visar den förväntade exponeringen vid steady state och anti-faktor Xa-aktiviteten för varje indikation. Hos patienter som använder apixaban som profylax för VTE vid elektiv höft- eller knäledsplastik, visar resultaten en mindre än 1,6-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer. Hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som använder apixaban som profylax av stroke och systemisk embolism, visar resultaten en mindre än 1,7-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer. Hos patienter som använder apixaban för behandling av DVT och LE eller som profylax för recidiverande DVT och LE, visar resultaten en mindre än 2,2-faldig fluktation i topp-till-botten nivåer.

Tabell 3: förväntad apixabanexponering vid steady-state och anti-Xa aktivitet

	Apix. C_{max} (ng/ml)	**Apix. C_{min} (ng/ml)**	**Apix. Anti-Xa-aktivitet max (IE/ml)**	**Apix. Anti-Xa-aktivitet min (IE/ml)**
	Median [5:e, 95:e percentilen]			
Profylax av VTE: elektiv höft- eller knäledsplastik				
2,5 mg två gånger dagligen	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
Profylax av stroke och systemisk embolism: NVAF				
2,5 mg två gånger dagligen*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg två gånger dagligen	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE)				
2,5 mg två gånger dagligen	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg två gånger dagligen	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg två gånger dagligen	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Dosjusterad population baserad på 2 av 3 dosreduktionskriterier i ARISTOTLE studien.

Approved

Även om behandling med apixaban inte kräver rutinmässiga kontroller av exponeringen kan ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa-testvara till nytta i undantagsfall där kännedom om apixaban-exponeringen kan underlätta det kliniska beslutsfattandet, t.ex. överdosering och akuta operationer.

Klinisk effekt och säkerhet

Profylax av VTE (VTEp): elektiv höft- eller knäledsplastik
Det kliniska programmet för apixaban utformades för att påvisa effekt och säkerhet med apixaban som förebyggande behandling av VTE i en bred population av vuxna patienter som genomgår planerad höft- eller knäledsplastik. Totalt randomiserades 8 464 patienter i två pivotala, dubbelblinda, multinationella studier där man jämförde apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen (4 236 patienter) med enoxaparin 40 mg en gång dagligen (4 228 patienter). I gruppen ingick 1 262 patienter som var 75 år eller äldre (varav 618 i apixabangruppen), 1 004 patienter med låg kroppsvikt (≤ 60 kg) (varav 499 i apixabangruppen), 1 492 patienter med BMI ≥ 33 kg/m^2 (varav 743 i apixabangruppen) och 415 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (varav 203 i apixabangruppen).

I ADVANCE-3-studien deltog 5 407 patienter som genomgick planerad höftledsplastik och i ADVANCE-2-studien deltog 3 057 patienter som genomgick planerad knäledsplastik. Försökspersonerna fick antingen apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen eller enoxaparin 40 mg subkutant en gång dagligen. Den första dosen apixaban gavs 12–24 timmar efter operationen medan enoxaparin gavs 9–15 timmar före operationen. Både apixaban och enoxaparin gavs i 32-38 dagar i ADVANCE-3-studien och i 10–14 dagar i ADVANCE-2-studien.

Enligt anamnesen för den studerade populationen som deltog i ADVANCE-3 och ADVANCE-2 (8 464 patienter) hade 46 % hypertoni, 10 % hyperlipidemi, 9 % diabetes och 8 % kranskärlssjukdom.

Apixaban uppvisade statistiskt signifikant överlägsen minskning av det primära effektmåttet, ett sammantaget mått på total VTE/dödsfall av alla orsaker, och av effektmåttet större VTE, ett sammantaget mått på proximal DVT, icke-fatal lungemboli och VTE-relaterad död, jämfört med enoxaparin vid såväl planerad höft- som knäledsplastik (se tabell 4).

Tabell 4: Effektresultat från pivotala fas III-studier

Studie	**ADVANCE-3 (höft)**			**ADVANCE-2 (knä)**		
Studiebehandling Dos Behandlingens varaktighet	Apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc en gång dagligen 35 ± 3 d	p-värde	Apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc en gång dagligen 12 ± 2 d	p-värde
Total VTE/dödsfall av alla orsaker						
Antal händelser/personer Frekvens	27/1,949 1,39 %	74/1,917 3,86%	<0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	<0,0001
Relativ risk 95 % KI	0,36 (0,22-0,54)			0,62 (0,51-0,74)		
Större VTE						
Antal händelser/personer Frekvens	10/2,199 0,45%	25/2,195 1,14%	0,0107	13/1,195 1,09%	26/1,199 2,17%	0,0373
Relativ risk 95 % KI	0,40 (0,15-0,80)			0,50 (0,26-0,97)		

Säkerhetseffektmåtten större blödning, kombinationen av större blödning och kliniskt relevant icke större blödning (CRNM), och samtliga blödningar, visade liknande frekvens för patienter behandlade med apixaban 2,5 mg jämfört med enoxaparin 40 mg (se tabell 5). Blödning på operationsstället ingick i samtliga blödningskriterier.

Tabell 5: Blödningsresultat från pivotala fas III-studier*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc en gång dagligen 35 ± 3 d	Apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc en gång dagligen 12 ± 2 d
Alla behandlade	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
Behandlingsperiod [1]				
Större	22 (0,8 %)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatal	0	0	0	0
Större + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0 %)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Alla	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Behandlingsperiod efter operation [2]				
Större	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	0	0	0	0
Större + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Alla	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Blödning på operationsstället ingick i samtliga blödningskriterier
[1] Inkluderar händelser som inträffar efter den första dosen av enoxaparin (före operation)
[2] Inkluderar händelser som inträffar efter den första dosen av apixaban (efter operation)

Total incidens för blödning, anemi och onormala transaminaser (t.ex. ALAT-nivåerna) var numeriskt lägre hos patienterna som fick apixaban än hos dem som fick enoxaparin i fas II- och fas III-studierna vid planerad höft- och knäledsplastik.

I knäledsplastiksstudien diagnostiserades 4 fall av lungemboli i apixaban-armen mot inga fall i enoxaparin-armen under den avsedda behandlingsperioden. Ingen förklaring kan ges till detta högre antal fall av lungemboli.

Profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF)
Totalt randomiserades 23 799 patienter i det kliniska programmet (ARISTOTLE: apixaban vs warfarin, AVERROES: apixaban vs ASA), varav 11 927 randomiserades till apixaban. Programmet utformades för att demonstrera effekt och säkerhet av apixaban för profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) och en eller flera riskfaktorer, såsom:

- tidigare fall av stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA)
- ålder ≥ 75 år
- hypertoni
- diabetes mellitus
- symtomatisk hjärtsvikt (NYHA klass ≥ II)

ARISTOTLE-studien
I ARISTOTLE-studien randomiserades totalt 18 201 patienter till dubbelblind behandling med apixaban 5 mg två gånger dagligen (eller 2,5 mg två gånger dagligen för utvalda patienter [4,7 %] se avsnitt 4.2) eller warfarin (mål-INR 2,0-3,0). Patienterna exponerades för studieläkemedlet i genomsnitt 20 månader. Medelåldern var 69,1 år, den genomsnittliga $CHADS_2$-poängen var 2,1 och 18,9% av patienterna hade tidigare drabbats av stroke eller TIA.

I studien uppnådde apixaban en statistiskt signifikant överlägsenhet jämfört med warfarin, med avseende på det primära effektmåttet profylax av stroke (hemorragisk eller ischemisk) och systemisk embolism (se tabell 6).

Tabell 6: Effektresultat hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apixaban N=9 120 n (%/år)	**Warfarin N=9 081 n (%/år)**	**Riskratio (95% CI)**	**p-värde**
Stroke eller systemisk embolism	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66-0,95)	0,0114
Stroke				
Ischemisk eller ospecificerad	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74-1,13)	
Hemorragisk	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35-0,75)	
Systemisk embolism	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44-1,75)	

För patienter som randomiserades till warfarin var mediantiden inom terapeutiskt intervall (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apixaban visade en reduktion i stroke och systemisk embolism jämfört med warfarin över de olika nivåerna av TTR mätt på centernivå: inom högsta kvartilen av TTR med avseende på center, var riskration för apixaban vs warfarin 0,73 (95 % CI, 0,38, 1,40).

De viktigaste sekundära effektmåtten, större blödning och dödsfall av alla orsaker, testades i en förspecificerad hierarkisk teststrategi för att kontrollera studiens övergripande typ 1-fel. Statistiskt signifikant överlägsenhet uppnåddes även för de båda sekundära effektmåtten, omfattande blödning och dödsfall av alla orsaker (se tabell 7). Genom förbättrad monitorering av INR, avtar de observerade fördelarna med apixaban jämfört med warfarin, med avseende på dödsfall av alla orsaker.

Tabell 7: Sekundära effektmått hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apixaban N = 9 088 n (%/år)	**Warfarin N = 9 052 n (%/år)**	**Riskratio (95% CI)**	**p-värde**
Blödning				
Större*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60-0,80)	< 0,0001
Dödlig	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniell	52 (0,33)	122 (0,80)		
Större + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61- 0,75)	< 0,0001
Alla	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68- 0,75)	< 0,0001
Övriga effektmått				
Dödsfall av alla orsaker	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80- 1,00)	0,0465
Myokardiell infarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66- 1,17)	

*Större blödning definierad enligt International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) kriterier.

I ARISTOTLE-studien var den totala andelen behandlingsavbrott på grund av biverkningar 1,8 % för apixaban och 2,6 % för warfarin.

Effektresultaten för förspecificerade undergrupper, inklusive $CHADS_2$-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med de primära effektresultaten för hela studiepopulationen.

Incidensen av större gastrointestinala blödningar, enligt ISTH, (inklusive övre GI, nedre GI och rektala blödningar) var 0,76 %/år med apixaban och 0,86 %/år med warfarin.

Resultaten av större blödningar för de förspecificerade undergrupperna inklusive $CHADS_2$-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med resultaten för hela studiepopulationen.

AVERROES-studien
I AVERROES -studien randomiserades 5 598 patienter, som av prövarna ansågs vara olämpliga för VKA, till behandling med apixaban 5 mg två gånger dagligen (eller 2,5 mg två gånger dagligen till utvalda patienter (6,4 %) se avsnitt 4.2) eller ASA. ASA gavs en gång dagligen i doser på 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) efter prövarens bedömning. Patienterna exponerades för studieläkemedlet under i genomsnitt 14 månader. Medelåldern var 69,9 år, den genomsnittliga $CHADS_2$-poängen var 2,0 och 13,6 % av patienterna hade tidigare drabbats av stroke eller TIA.

Vanliga orsakar för olämplighet för VKA-behandling i AVERROES-studien var obenägenhet/osannolikhet att uppnå INR inom önskat intervall (42,6 %), patienten avböjde VKA-behandling (37,4 %), CHADS2-poäng = 1 och att förskrivaren inte rekommenderade VKA-behandling (21,3 %), patienten ansågs inte pålitlig att följa instruktionerna för VKA-behandling (15,0 %) samt svårigheter/förväntade svårigheter att komma i kontakt med patienten vid behov av snabb dosjustering (11,7 %).

AVERROES avslutades i förtid efter rekommendation av den oberoende datamonitoreringskommittén, till följd av tydliga bevis på reduktion av stroke och systemisk embolism med en godtagbar säkerhetsprofil.

Den totala andelen behandlingsavbrott på grund av biverkningar var 1,5 % för apixaban och 1,3 % för ASA i AVERROES-studien.

I studien uppnådde apixaban en statistiskt signifikant överlägsenhet i det primära effektmåttet profylax av stroke (hemorragisk, ischemisk eller ospecificerad) eller systemisk embolism (se tabell 8) jämfört med ASA.

Tabell 8: Huvudsakliga effektresultat hos patienter med förmaksflimmer i AVERROES-studien

	Apixaban N = 2 807 n (%/år)	**ASA N = 2 791 n (%/år)**	**Riskratio (95% CI)**	**p-värde**
Stroke eller systemisk embolism*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32- 0,62)	< 0,0001
Stroke				
Ischemisk eller ospecificerad	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31- 0,63)	
Hemorragisk	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24- 1,88)	
Systemisk embolism	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03- 0,68)	
Stroke, systemisk embolism, Hjärtinfarkt eller vaskulär död*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53- 0,83)	0,003
Hjärtinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50- 1,48)	
Vaskulär död	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65- 1,17)	
Dödsfall av alla orsaker†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62- 1,02)	0,068

* Bedömd genom stegvisa teststrategier designade för att kontrollera studiens totala typ 1-fel.
† Sekundärt effektmått

Det var ingen signifikant skillnad i incidens av större blödningar mellan apixaban och ASA (se tabell 9).

Tabell 9: Inträffade blödningar hos patienter med förmaksflimmer i AVERROES-studien

	Apixaban N = 2 798 n (%/år)	**ASA N = 2 780 n (%/år)**	**Riskratio (95% CI)**	**p-värde**
Större*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96- 2,45)	0,0716
Dödlig, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniella, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Större + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07- 1,78)	0,0144
Totalt	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10- 1,53)	0,0017

*Större blödning definierad enligt ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) kriterier.
† Kliniskt relevant icke allvarlig

Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE)
Det kliniska programmet (AMPLIFY: apixaban vs enoxaprin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban vs placebo) utformades för att demonstrera effekt och säkerhet för apixaban vid behandling av DVT och/eller LE (AMPLIFY), och förlängd behandling vid profylax av recidiverande DVT och/eller LE efter 6 till 12 månaders antikoagulationsbehandling för DVT och/eller LE (AMPLIFY-EXT). Båda studierna var randomiserade, dubbelblinda, multinationella parallellgruppsprövningar på patienter med symtomatisk proximal DVT eller symtomatisk LE. Alla centrala effektmått på säkerhet och effekt bedömdes av en oberoende, blindad kommitté.

AMPLIFY-studien
I AMPLIFY-studien randomiserades totalt 5 395 patienter till behandling med apixaban 10 mg två gånger dagligen peroralt i 7 dagar följt av apixaban 5 mg två gånger dagligen peroralt i 6 månader eller enoxaparin 1 mg/kg två gånger dagligen subkutant i minst 5 dagar (till INR≥ 2) och warfarin (mål-INR 2,0-3,0) peroralt i 6 månader.

Genomsnittsåldern var 56,9 år och 89,8 % av de randomiserade patienterna hade oprovocerade VTE-händelser.

För patienter randomiserade till warfarin var den genomsnittliga procentandelen av tiden inom det terapeutiska intervallet (INR 2,0-3,0) 60,9. Apixaban reducerade recidiverande symtomatisk VTE eller VTE-relaterad död över de olika nivåerna av TTR mätt på centernivå; inom den högsta kvartilen av TTR med avseende på center var den relativa risken för apixaban vs enoxaparin/warfarin 0,79 (95 % CI; 0,39; 1,61).

Studien visade att apixaban inte var sämre än enoxaparin/warfarin vad avser det kombinerade primära effektmåttet av händelser oberoende bedömda som recidiverande symtomatisk VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller VTE-relaterad död (se tabell 10).

Tabell 10: Effektresultat i AMPLIFY-studien

	Apixaban N=2 609 n (%)	**Enoxaparin/Warfarin N=2 635 n (%)**	**Relativ risk (95 % CI)**
VTE eller VTE-relaterad död	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-relaterad död	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller dödsfall av alla orsaker	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE eller hjärt-kärlrelaterad död	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, VTE-relaterad död eller större blödning	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Inte sämre än enoxaparin/warfaring (p-värde <0,0001)

Effekten av apixaban som initial behandling av VTE var konsekvent bland patienter som behandlades för LE [relativ risk 0,9; 95 % CI (0,5; 1,6)] eller DVT [relativ risk 0,8; 95 % CI (0,5; 1,3)]. Effekten i alla subgrupper, inkluderande ålder, kön, kroppsmasseindex (BMI), njurfunktion, omfattning av index-LE, lokalisering av DVT-tromb och tidigare parenteral heparinanvändning var generellt överensstämmande.

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning. I studien var apixaban statistiskt överlägset enoxaparin/warfarin vad avser det primära säkerhetsmåttet [relativ risk 0,31, 95 % konfidensintervall (0,17; 0,55), P-värde <0,0001] (se tabell 11)

Tabell 11: Blödningsresultat i AMPLIFY-studien

	Apixaban N=2 676 n (%)	**Enoxaparin/ Warfarin N=2 689 n (%)**	**Relativ risk (95 % CI)**
Större	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Större + 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)
Alla	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Händelser oberoende bedömda som större blödning och kliniskt relevant icke-större (CRNM)-blödning oavsett anatomisk lokalisering var generellt mindre vanliga i apixabangruppen än i enoxaparin/warfarin-gruppen. Händelser bedömda som större gastrointestinal blödning enligt ISTH inträffade hos 6 (0,2 %) apixabanbehandlade patienter och hos 17 (0,6 %) enoxaparin/warfarinbehandlade patienter.

AMPLIFY-EXT-studien

I AMPLIFY-EXT-studien randomiserades totalt 2 482 patienter till behandling med apixaban 2,5 mg två gånger dagligen peroralt, apixaban 5 mg två gånger dagligen peroralt eller placebo i 12 månader

Approved

efter att ha slutfört 6 till 12 månaders initial antikoagulationsbehandling. Av dessa deltog 836 patienter (33,7 %) i AMPLIFY-studien innan de rekryterades till AMPLIFY-EXT-studien.

Genomsnittsåldern var 56,7 år och 91,7 % av de randomiserade patienterna hade oprovocerade VTE-händelser.

I studien var båda doserna av apixaban statistiskt överlägsna placebo vad avser det primära effektmåttet symtomatiskt recidiv av VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller dödsfall av alla orsaker (se tabell 12).

Tabell 12: Effektresultat i AMPLIFY-EXT-studien

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Relativ risk (95 % CI)**	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg (N=813)**	**(N=829)**	**Apix 2,5 mg vs placebo**	**Apix 5,0 mg vs placebo**
	n (%)				
Recidiv av VTE eller dödsfall av alla orsaker	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)		
Dödsfall av alla orsaker	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Recidiv av VTE eller VTE-relaterad död	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Recidiv av VTE eller hjärt-kärl-relaterad död	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Icke-fatal DVT[†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Icke-fatal LE[†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
VTE-relaterad död	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[¥] p-värde <0,0001
* För patienter med mer än en händelse som ingick i det sammansatta effektmåttet, rapporterades endast den första händelsen (t.ex. om en försöksperson fick en DVT och sedan en LE, rapporterades endast DVT)
† Enskilda försökspersoner kunde drabbas av fler än en händelse och då räknas in under båda klassificeringarna

Effekten av apixaban som profylax av recidiv av VTE kvarstod i alla subgrupper, inklusive ålder, kön, BMI och njurfunktion.

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning under behandlingsperioden. I studien fanns det ingen statistisk skillnad vad avser incidensen av större blödning mellan de båda apixabandoserna och placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i incidensen av större + CRNM, mindre och alla blödningar mellan gruppen som fick apixaban 2,5 mg två gånger dagligen och placebogruppen (se tabell 13).

Approved

Tabell 13: Blödningsresultat i AMPLIFY-EXT-studien

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Relativ risk (95 % CI)**	
	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 (%)			
Större	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Större + 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)
Alla	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Händelser som oberoende bedömdes som större gastrointestinal blödning enligt ISTH inträffade hos 1 (0,1 %) apixabanbehandlad patient vid dosen 5 mg två gånger dagligen, hos ingen patient vid dosen 2,5 mg två gånger dagligen och hos 1 (0,1 %) placebobehandlad patient.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Eliquis för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för venös och arteriell embolism och trombos (se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absolut biotillgänglighet för apixaban är cirka 50 % för doser upp till 10 mg. Apixaban absorberas snabbt och maximal koncentration (C_{max}) nås 3 till 4 timmar efter tablettintaget. Födointag påverkar inte AUC eller C_{max} för apixaban vid dosen 10 mg. Apixaban kan tas med eller utan föda.

Apixaban uppvisar linjär farmakokinetik med dosproportionerlig ökning av exponeringen vid oral dosering upp till 10 mg. Vid doser ≥ 25 mg ses en upplösningsbegränsad absorption av apixaban med lägre biotillgänglighet. Exponeringsvärdena för apixaban uppvisar låg till måttlig variabilitet med en individuell variabilitet på ~20 % CV och interindividuell variabilitet på ~30 % CV.

Efter oral administrering av 10 mg apixaban, som 2 krossade 5 mg-tabletter upplösta i 30 ml vatten, var exponering jämförbar med exponering efter oral administrering av 2 hela 5 mg-tabletter. Efter oral administrering av 10 mg apixaban, som 2 krossade 5 mg-tabletter med 30 g äppelmos, var C_{max} och AUC 20 % respektive 16 % lägre, jämfört med administrering av 2 hela 5 mg-tabletter. Minskningen av exponeringen anses inte kliniskt relevant.

Efter administrering av en krossad 5 mg apixabantablett, upplöst i 60 ml D5W och administrerad via en nasogastrisk sond, var exponering motsvarande den exponering som setts i andra kliniska studier med friska försökspersoner som fick en oral enkeldos med 5 mg apixaban som hel tablett.

Givet den förutsägbara, dosproportionella, farmakokinetiska profilen av apixaban, är biotillgänglighetsresultaten från de genomförda studierna gällande även för lägre apixabandoser.

Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är cirka 87 %. Distributionsvolymen (Vss) är cirka 21 liter.

Biotransformation och eliminering
Apixaban har flera olika elimineringsvägar. Av den administrerade dosen apixaban till människa återfinns cirka 25 % som metaboliter, varav den största delen i faeces. Renal utsöndring står för ungefär 27 % av total clearance. Vid kliniska och icke-kliniska studier sågs även biliär och direkt intestinal utsöndring.

Total clearance för apixaban är omkring 3,3 l/h och halveringstiden är cirka 12 timmar.

O-demetylering och hydroxylering vid 3-oxo-piperidinyldelen är de huvudsakliga ställena för biotransformering. Apixaban metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4/5 med mindre bidrag från CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 och 2J2. Oförändrat apixaban är den viktigaste läkemedelsrelaterade komponenten i human plasma utan aktivt cirkulerande metaboliter. Apixaban är ett substrat för transportproteinerna P-gp och BCRP (breast cancer resistance protein).

Nedsatt njurfunktion
Nedsatt njurfunktion påverkade inte den maximala koncentrationen av apixaban. Man fann en ökad apixabanexponering som korrelerade till försämrad njurfunktion, mätt som kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 51-80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och allvarligt (kreatininclearance 15-29 ml/min) nedsatt njurfunktion ökade plasmakoncentrationerna av apixaban (AUC) med 16 %, 29 % respektive 44 % jämfört med hos personer med normalt kreatininclearance. Nedsatt njurfunktion hade ingen tydlig effekt på sambandet mellan plasmakoncentrationen av apixaban och anti-FXa-aktiviteten.

Hos patienter med terminal njursvikt (ESRD), ökade AUC för apixaban med 36 % när en singeldos av apixaban 5 mg administrerades omedelbart efter hemodialys, jämfört med vad som visats hos patienter med normal njurfunktion. Hemodialys som inleddes två timmar efter administrering av en singeldos av apixaban 5 mg, reducerade AUC för apixaban med 14 % hos dessa ESRD-patienter, vilket motsvarar en dialysclearance för apixaban på 18 ml/min. Därmed är hemodialys sannolikt inte en effektiv metod för hantering av apixabanöverdosering.

Nedsatt leverfunktion
I en studie som jämförde 8 personer med lätt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh A poäng 5 (n = 6) och poäng 6 (n = 2), respektive 8 personer med måttligt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh B poäng 7 (n = 6) och poäng 8 (n = 2) med 16 friska kontrollpersoner, såg man ingen förändring av farmakokinetik eller farmakodynamik hos personer med nedsatt leverfunktion vid en singeldos av apixaban 5 mg. Förändringarna i anti-faktor Xa-aktivitet och INR var jämförbara hos personer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner.

Äldre
Äldre patienter (över 65 år) uppvisade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med omkring 32 % högre genomsnittliga AUC-värden, utan påverkan på C_{max}.

Kön
Exponeringen för apixaban var omkring 18 % högre hos kvinnor än hos män.

Etniskt ursprung
Resultaten av fas I-studier visade inga urskiljbara skillnader för apixabans farmakokinetik mellan vita/kaukasiska, asiatiska och svarta/afroamerikanska försökspersoner. Resultaten från en farmakokinetisk populationsanalys av patienter som fick apixaban överensstämde generellt med resultaten från fas I-studierna.

Kroppsvikt
Vid en jämförelse med apixabanexponering hos försökspersoner som vägde 65–85 kg, innebar en kroppsvikt på > 120 kg omkring 30 % lägre exponering och en kroppsvikt på < 50 kg omkring 30 % högre exponering.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband
Det farmakokinetiska/farmakodynamiska sambandet (PK/PD) mellan plasmakoncentrationen av apixaban och flera effektmått för PD (anti-FXa-aktivitet, INR, PT, aPTT) har utvärderats efter administrering av varierande doser (0,5–50 mg). Sambandet mellan plasmakoncentrationen av apixaban och anti-faktor Xa-aktiviteten kan bäst beskrivas i en linjär modell. PK/PD-förhållandet hos patienter som fick apixaban var detsamma som förhållandet hos friska försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, fertilitet, effekter på embryonal fosterutveckling och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

De största effekterna som observerades i studier på allmäntoxicitet var relaterade till apixabans farmokodynamiska påverkan på koagulationsparametrarna. I toxicitetsstudierna påvisades liten eller ingen ökad blödningsbenägenhet. Eftersom detta kan bero på en lägre känslighet hos icke-kliniska arter jämfört med människan bör resultatet tolkas med försiktighet vid extrapolering till människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Vattenfri laktos
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:
Laktosmonohydrat
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Gul järndioxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-PVC/PVdC blister. Kartonger med 10, 20, 60, 168 och 200 filmdragerade tabletter.

Alu-PVC/PVdC perforerade endosblister med 60x1 och 100x1 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Approved

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 Maj 2011
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eliquis 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg apixaban.

Hjälpämnen med känd effekt
Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller 102,86 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)
Rosa, ovala tabletter med 894 präglat på ena sidan och 5 på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer, såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), ålder ≥ 75 år, hypertoni, diabetes mellitus, symtomatisk hjärtsvikt (NYHA-klass ≥ II).

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE), och profylax av recidiverande DVT och LE hos vuxna (se avsnitt 4.4 beträffande hemodynamiskt instabila patienter med lungembolism).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF)
Rekommenderad dos av apixaban är 5 mg oralt två gånger dagligen.

Dosreduktion
För patienter med NVAF och som uppfyller minst två av följande kriterier, är den rekommenderade dosen av apixaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen: ålder ≥ 80 år, kroppsvikt ≤ 60 kg eller serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l).

Långtidsbehandling rekommenderas.

Behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE)
Rekommenderad dos av apixaban för behandling av akut DVT och behandling av LE är 10 mg taget peroralt två gånger dagligen under de första 7 dagarna följt av 5 mg taget peroralt två gånger dagligen. I enlighet med tillgängliga medicinska riktlinjer ska kortvarig behandling (minst 3 månader) vara baserad på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången operation, trauma, immobilisering).

Rekommenderad dos av apixaban som profylax av recidiverande DVT och LE är 2,5 mg taget peroralt två gånger dagligen. När profylax av recidiverande DVT och LE är indicerad, ska dosen 2,5 mg två gånger dagligen sättas in efter slutförd 6-månadersbehandling med apixaban 5 mg två gånger dagligen eller med annat antikoagulantium, enligt anvisningarna i tabell 1 nedan (se även avsnitt 5.1).

Approved

Tabell 1:

	Doseringsschema	Maximal dagsdos
Behandling av DVT eller LE	10 mg två gånger dagligen under de första 7 dagarna	20 mg
	följt av 5 mg två gånger dagligen	10 mg
Profylax av recidiverande DVT och/eller LE efter slutförd 6-månadersbehandling för DVT eller LE	2,5 mg två gånger dagligen	5 mg

Den samlade behandlingstiden ska anpassas individuellt efter att nyttan med behandlingen har vägts omsorgsfullt mot blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

Missad dos
Om en dos missas ska patienten ta Eliquis omedelbart och sedan fortsätta ta tabletterna två gånger dagligen som tidigare.

Övergång
Övergång från parenteral antikoagulationsbehandling till Eliquis (och vice versa) kan ske vid nästa schemalagda doseringstillfälle (se avsnitt 4.5). Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt.

Övergång från behandling med vitamin K-antagonist (VKA) till Eliquis
Då patienter övergår från behandling med vitamin K-antagonist (VKA) till Eliquis, ska behandlingen med warfarin, eller annan VKA, avslutas och behandlingen med Eliquis inledas när INR (international normalized ratio) är < 2.

Övergång från Eliquis till VKA-behandling
Då patienter övergår från Eliquis till VKA-behandling ska administreringen av Eliquis fortgå i minst 2 dagar efter det att VKA-behandlingen har påbörjats. Efter 2 dagars samtidig administrering av Eliquis och VKA, ska INR mätas före nästa schemalagda dos av Eliquis. Samtidig administrering av Eliquis och VKA ska fortgå tills INR är ≥ 2.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2).

Hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) gäller följande rekommendationer (se avsnitt 4.4 och 5.2):

- vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) ska apixaban användas med försiktighet.

- vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF:
  - patienter bör få den lägre apixabandoseringen på 2,5 mg två gånger dagligen.
  - patienter med serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l) och en ålder ≥ 80 år eller kroppsvikt ≤ 60 kg, bör också få den lägre apixabandoseringen på 2,5 mg två gånger dagligen.

Apaxiban rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 15 ml/min eller till patienter som genomgår dialys eftersom klinisk erfarenhet av sådana patienter saknas (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Nedsatt leverfunktion
Eliquis är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom associerad med koagulationsrubbning och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Approved

Det rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Det kan användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Ingen dosjustering behövs för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Patienter med förhöjda leverenzymvärden alaninaminotransferas (ALAT)/aspartataminotransferas ASAT >2 x övre normalgräns) eller totalt bilirubin ≥ 1,5 x övre normalgräns var exkluderade i kliniska prövningar. Därför bör Eliquis användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Innan behandling med Eliquis påbörjas, bör leverfunktionalitetstester utföras.

Kroppsvikt
Behandling av VTE - Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4 och 5.2)
NVAF - Ingen dosjustering krävs, om inte patienten uppfyller kriterierna för dosreduktion (se stycket *Dosreduktion* i början av avsnitt 4.2).

Kön
Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Äldrepersoner
Behandling av VTE - Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4 och 5.2)
NVAF - Ingen dosjustering krävs, om inte patienten uppfyller kriterierna för dosreduktion (se stycket *Dosreduktion* i början av avsnitt 4.2).

Konvertering (NVAF)
Patienter kan fortsätta använda apixaban under konvertering.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Eliquis för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning
Eliquis ska intas med vatten, med eller utan föda.

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Eliquistabletterna krossas och lösas upp i vatten, eller i 5 % glukoslösning (D5W), eller i äppeljuice, eller blandas med äppelmos, och omedelbart administreras oralt (se avsnitt 5.2). Alternativt kan Eliquistabletterna krossas och lösas upp i 60 ml vatten eller D5W och omedelbart ges genom nasogastrisk sond (se avsnitt 5.2).
Krossade Eliquistabletter är stabila i vatten, D5W, äppeljuice och äppelmos i upp till 4 timmar.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som listas i avsnitt 6.1.
- Pågående kliniskt signifikant blödning.
- Leversjukdom associerad med koagulationsrubbning och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 5.2).
- Händelse eller tillstånd som bedöms som en betydande riskfaktor för större blödning. Detta kan inkludera pågående eller nyligen inträffad gastrointestinal ulceration, förekomst av maligna neoplasmer med hög blödningsrisk, nyligen inträffad hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen inträffad intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskuläraneurysm eller omfattande intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Samtidig behandling med något annat antikoagulantium såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin m fl), heparinderivat (fondaparinux m fl), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, dabigatran m fl) förutom vid särskilda omständigheter

under byte av antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.2) eller då UFH ges i doser nödvändiga för att bibehålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Blödningsrisk
Som med andra antikoagulantia ska patienter som tar Eliquis noggrant observeras avseende tecken på blödning. Försiktighet rekommenderas vid tillstånd med ökad blödningsrisk. Administreringen av Eliquis bör avbrytas vid svår blödning (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Trots att behandling med apixaban inte kräver rutinmässig laboratorisk övervakning kan ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa-test vara användbart i undantagsfall, vid vilka information om apixabanexponering kan vara avgörande för kliniska beslut, såsom vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1).

Interaktioner med andra läkemedel som påverkar hemostas
På grund av en ökad risk för blödning, är samtidig behandling med något annat antikoagulantium kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Vid samtidig behandling med Eliquis och trombocytaggregationshämmande läkemedel ökar risken för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet måste iakttas om patienten behandlas med icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra.

Efter kirurgi, rekommenderas inte samtidig behandling av Eliquis med andra trombocytaggregationshämmare (se avsnitt 4.5).

Hos patienter med förmaksflimmer vid tillstånd som kräver mono- eller duoterapi med trombocytaggregationshämmare, krävs en noggrann utvärdering av de potentiella fördelarna mot de potentiella riskerna innan denna behandling kombineras med Eliquis.

I en klinisk studie på patienter med förmaksflimmer, ökade samtidig användning av ASA blödningsrisken av apixaban från 1,8 % per år till 3,4 % per år och blödningsrisken med warfarin från 2,7 % per år till 4,6 % per år. I denna kliniska studie förekom en begränsad (2,1 %) samtidig behandling med en andra trombocytaggregationshämmare.

I en klinisk studie på högriskpatienter efter akut koronart syndrom, karakteriserade av multipla samtidiga hjärt- och icke hjärtrelaterade sjukdomar, som behandlades med ASA eller kombinationen ASA och klopidogrel, rapporterades en signifikant ökad risk för större blödning enligt ISTH (international society of thrombosis and haemostasis) (5,13 % årligen) med apixaban jämfört med placebo (2,04 % per år).

Användning av trombolys för behandling av akut ischemisk stroke
Erfarenheten är mycket begränsad avseende användning av trombolys för behandling av akut ischemisk stroke hos patienter som behandlas med apixaban.

Patienter med mekanisk hjärtklaffprotes
Säkerhet och effekt för Eliquis har inte studerats hos patienter med mekanisk hjärtklaffprotes, med eller utan förmaksflimmer. Därför rekommenderas inte Eliquis under dessa förutsättningar.

Kirurgi och invasiva ingrepp
Eliquis bör sättas ut minst 48 timmar före elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp förenade med en måttlig eller hög risk för blödning. Detta innefattar ingrepp varvid sannolikheten för klinisk signifikanta blödningar inte kan uteslutas eller vid vilka risk för blödning är oacceptabelt.

Eliquis bör sättas ut minst 24 timmar före elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp förenade med en låg risk för blödning. Detta innefattar interventioner varvid eventuell blödning förväntas bli minimal, vid icke-kritiskt område eller vara lättkontrollerad.

Om kirurgi eller invasiva ingrepp inte kan senareläggas, utöva lämplig försiktighet och ta hänsyn till den ökade risken för blödning. Risken för blödning ska värderas mot hur brådskande ingreppet är.

Eliquisbehandlingen bör återupptas så snart som möjligt efter det invasiva ingreppet eller kirurgin, förutsatt att den kliniska situationen tillåter det samt att adekvat hemostas har uppnåtts (för konvertering se avsnitt 4.2).

Tillfälligt behandlingsavbrott
Då behandlingen med antikoagulantia, inklusive Eliquis, avbryts på grund av blödning, inför elektiv kirurgi eller invasiva ingrepp, utsätts patienten för en ökad risk för trombos. Uppehåll i behandlingen bör undvikas och om antikoagulation med Eliquis av någon anledning tillfälligt måste avbrytas bör behandlingen återupptas så snart som möjligt.

Hemodynamiskt instabila patienter med lungembolism eller patienter som behöver trombolys eller pulmonell embolektomi
Eliquis rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungembolism som är hemodynamiskt instabila eller som kan komma att genomgå trombolys eller pulmonell embolektomi eftersom säkerheten och effekten för apixaban inte har fastställts i dessa kliniska situationer.

Patienter med aktiv cancer
Säkerhet och effekt för apixaban som behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) hos patienter med aktiv cancer har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Begränsade kliniska data tyder på att plasmakoncentrationerna av apixaban ökar hos patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) vilket kan leda till ökad blödningsrisk. Vid behandling av DVT, behandling av LE och profylax av recidiv av DVT och LE (VTE) ska apixaban användas med försiktighet hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF, bör patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) och patienter med serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l) tillsammans med ålder ≥ 80 år eller kroppsvikt ≤ 60 kg få en lägre dosering av apixaban på 2,5 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2)

Apixaban rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 15 ml/min eller till patienter som genomgår dialys eftersom klinisk erfarenhet hos sådana patienter saknas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Äldre patienter
Blödningsrisken kan öka i takt med stigande ålder (se avsnitt 5.2).
Även samtidig behandling med Eliquis och ASA bör ske med försiktighet till äldre patienter på grund av en potentiellt högre blödningsrisk.

Kroppsvikt
Låg kroppsvikt (<60kg) kan öka risken för blödning (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion
Eliquis är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom associerad med koagulationsrubbning och kliniskt relevant blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Det rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Approved

Det bör användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B) (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Patienter med förhöjda leverenzymer ALAT/ASAT > 2 x övre normalgräns eller totalt bilirubin ≥ 1.5 x övre normalgräns exkluderades från kliniska prövningar. Därför bör Eliquis användas med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 5.2). Innan behandling med Eliquis påbörjas ska leverfunktionstester utföras.

Interaktion med hämmare av både cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och P-glykoprotein (P-gp)
Användning av Eliquis rekommenderas inte till patienter som samtidigt får systembehandling med kraftfulla hämmare av både CYP3A4 och P-gp, som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol) och HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir). Dessa läkemedel kan öka apixaban-exponeringen 2-faldigt (se avsnitt 4.5) eller mer i närvaro av ytterligare faktorer som ökar apixaban-exponeringen (t.ex. allvarligt nedsatt njurfunktion).

Interaktion med inducerare av både CYP3A4 och P-gp
Samtidig användning av Eliquis och starka inducerare av CYP3A4 och P-gp (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamezipin, fenobarbital och johannesört) kan leda till en 50-procentig minskning av apixaban-exponeringen. I en klinisk prövning på patienter med förmaksflimmer, observerades en minskad effekt och en högre risk för blödning vid samtidig behandling med apixaban och starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp, jämfört med vid behandling med enbart apixaban.

Hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp gäller följande rekommendationer (se avsnitt 4.5):

- vid profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och vid profylax av recidiverande DVT och LE (VTE) bör apixaban användas med försiktighet,

- vid behandling av DVT och behandling av LE bör apixaban inte användas eftersom effekten kan försämras.

Laboratorievärden
Koagulationstester [t.ex. protrombintid (PT), INR och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)] påverkas som förväntat av apixabans verkningssätt. De förändringar som observerats i dessa koagulationstester vid den väntade terapeutiska dosen är små och mycket varierande (se avsnitt 5.1).

Information om hjälpämnen
Eliquis innehåller laktos. Personer med de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hämmare av CYP3A4 och P-gp
Samtidig administrering av apixaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen), en stark hämmare av både CYP3A4 och P-gp, ledde till en fördubbling av genomsnittlig AUC för apixaban och en 1,6-faldig ökning av genomsnittligt Cmax.

Användning av Eliquis rekommenderas inte till patienter som samtidigt får systembehandling med kraftfulla hämmare av både CYP3A4 och P-gp, som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol) och HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som inte anses som starka hämmare av både CYP3A4 och P-gp (såsom diltiazem, naproxen, amiodaron, verapamil och kinidin) förväntas öka plasmakoncentrationen av apixaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav diltiazem (360 mg en gång dagligen), som betraktas som en måttlig hämmare av CYP3A4 och en svag hämmare av P-gp, en 1,4-faldig ökning av genomsnittlig AUC och 1,3 faldig ökning av C_{max} för apixaban. Naproxen (500 mg, singeldos), en hämmare av P-gp men inte av CYP3A4, gav en 1,5-faldig respektive 1,6-faldig ökning av genomsnittlig AUC respektive

C_{max} för apixaban. Ingen dosjustering krävs för apixaban när det ges samtidigt med mindre potenta hämmare av CYP3A4 och/eller P-gp.

Inducerare av CYP3A4 och P-gp
Samtidig administrering av apixaban och rifampicin, en stark inducerare av både CYP3A4 och P-gp, ledde till en minskning på cirka 54 % respektive 42 % för genomsnittlig AUC och C_{max} för apixaban. Samtidig användning av apixaban och andra starka inducerare av CYP3A4 och P-gp (t.ex, fenytoin, karbamezipin, fenobarbital och johannesört) kan också leda till sänkta plasmakoncentrationer av apixaban. Ingen dosjustering krävs för apixaban när det ges samtidigt med dessa läkemedel. Däremot ska apixaban användas med försiktighet som profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med NVAF och som profylax av recidiverande DVT och LE hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp. Apixaban rekommenderas inte för behandling av DVT och LE hos patienter som får samtidig systemisk behandling med starka inducerare av både CYP3A4 och P-gp eftersom effekten kan försämras (se avsnitt 4.4).

Antikoagulantia, trombocytaggregationshämmare och NSAID
På grund av den ökade blödningsrisken är samtidig behandling med andra antikoagulantia kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg singeldos) och apixaban (5 mg singeldos) observerades en additiv effekt på anti-faktor Xa aktiviteten.

Inga farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner kunde iakttas när apixaban gavs samtidigt som ASA 325 mg en gång dagligen.

Apixaban administrerat samtidigt som klopidogrel (75 mg en gång dagligen) eller kombinationen klopidogrel 75 mg och ASA 162 mg en gång dagligen eller med prasugrel (60 mg följt av 10 mg en gång dagligen) i fas I -studier visade ingen relevant ökning av blödningstid, eller ytterligare hämning av trombocytaggregation jämfört med administrering av trombocythämmande medel utan apixaban. Ökningen av koagulationsvärden (PT, INR och aPTT) motsvarade effekterna av behandling enbart med apixaban.

Naproxen (500 mg), en hämmare av P-gp, gav en 1,5-faldig respektive 1,6-faldig ökning av genomsnittlig AUC respektive Cmax för apixaban. Motsvarande ökningar observerades i koagulationstester för apixaban. Inga förändringar observerades av naproxens effekt på arakidonsyrainducerad trombocytaggregation och ingen kliniskt relevant förlängd blödningstid sågs efter samtidig administrering av apixaban och naproxen.

Trots dessa resultat kan det farmakodynamiska svaret vara mer uttalat hos vissa individer då trombocythämmande medel administreras samtidigt med apixaban. Eliquis bör användas med försiktighet vid samtidig behandling med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra), då dessa läkemedel vanligen medför ökad blödningsrisk. En signifikant ökad blödningsrisk rapporterades hos patienter med akut koronart syndrom som i en klinisk studie fick en trippelkombination av apixaban, ASA och klopidogrel (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som förknippas med allvarliga blödningar rekommenderas inte samtidigt med Eliquis, som: trombolytiska medel, GPIIb/IIIa-receptorantagonister, tienopyridiner (t.ex. klopidogrel), dipyridamol, dextran och sulfinpyrazon.

Övriga samtidiga behandlingar
Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner sågs när apixaban togs samtidigt som atenolol eller famotidin. Samtidig administrering av apixaban 10 mg och atenolol 100 mg hade ingen kliniskt relevant effekt på apixabans farmakokinetiska egenskaper. Efter samtidig administrering av de två läkemedlena var genomsnittlig AUC och C_{max} för apixaban 15 % respektive 18 % lägre än då apixaban gavs ensamt. Administrering av apixaban 10 mg och famotidin 40 mg hade ingen effekt på AUC eller C_{max} för apixaban.

Effekt av apixaban på andra läkemedel
In vitro-studier av apixaban visade ingen hämmande effekt på aktiviteten av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 (IC50 > 45 µM) och en svagt hämmande effekt på aktiviteten av CYP2C19 (IC50 > 20 µM) vid koncentrationer som ligger signifikant högre än de maximala plasmakoncentrationer som observerats hos patienter. Apixaban inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 vid koncentrationer på upp till 20 µM. Apixaban förväntas därför inte förändra metabolisk clearance av läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av dessa enzymer. Apixaban är inte en signifikant hämmare av P-gp.

I de studier av friska försökspersoner som beskrivs nedan förändrade inte apixaban de farmakokinetiska egenskaperna hos digoxin, naproxen eller atenolol på något avgörande sätt.

Digoxin
Samtidig administrering av apixaban (20 mg en gång dagligen) och digoxin (0,25 mg en gång dagligen), ett P-gp-substrat, påverkade inte AUC eller C_{max} för digoxin. Apixaban hämmar därför inte P-gp-medierad substrattransport.

Naproxen
Samtidig administrering av singeldoser av apixaban (10 mg) och naproxen (500 mg), ett ofta använt NSAID, hade ingen effekt på AUC eller C_{max} för naproxen.

Atenolol
Samtidig administrering av en singeldos av apixaban (10 mg) och atenolol (100 mg), en ofta använd betablockerare, hade ingen effekt på farmakokinetiken för atenolol.

Aktivt kol
Administrering av aktivt kol minskar exponeringen av apixaban (se avsnitt 4.9).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns inga data från behandling av gravida kvinnor med apixaban. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Apixaban rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Det är okänt om apixaban eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga data från djur har visat att apixaban utsöndras i mjölk. Hos råtta fann man en hög mjölk/plasma-kvot hos moderdjuret (C_{max} cirka 8, AUC cirka 30), möjligen beroende på aktiv transport över till mjölken. Risker för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller sätta ut/avstå från behandling med apixaban.

Fertilitet
Studier på djur som doserades med apixaban har inte visat någon påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eliquis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Approved

Säkerheten för apixaban har studerats i 4 kliniska fas III-studier på mer än 15 000 patienter: mer än 11 000 patienter i NVAF-studier och mer än 4 000 patienter i studier av VTE-behandling (VTE), under en total genomsnittlig exponering på 1,7 år respektive 221 dagar (se avsnitt 5.1).

Vanliga biverkningar var blödning, kontusion, näsblödning och hematom (se tabell 2 för biverkningsprofil och frekvenser per indikation).

I NVAF-studierna var den totala incidensen av biverkningar relaterade till blödning med apixaban 24,3 % i studien av apixaban vs warfarin och 9,6 % i studien av apixaban vs acetylsalicylsyra. I studien av apixaban vs warfarin var incidensen av större gastrointestinala blödningar, enligt ISTH, (inklusive övre GI, lägre GI och rektala blödningar) 0,76 %/år med apixaban. Incidensen av större intraokulära blödningar, enligt ISTH, var 0,18 %/år med apixaban.

I studierna av VTE-behandling var den totala incidensen av biverkningar relaterade till blödning med apixaban 15,6 % i studien av apixaban vs enoxaparin/warfarin och 13,3 % i studien av apixaban vs placebo (se avsnitt 5.1).

Biverkningstabell
I tabell 2 listas biverkningarna indelade efter organsystemklass och frekvenser enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) för respektive NVAF och VTE behandling.

Tabell 2

Organsystemklass	**Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)**	**Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE)**
Immunsystemet		
Överkänslighet, allergiskt ödem och anafylaxi	Mindre vanliga	-
Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga*
Centrala och perifera nervsystemet		
Hjärnblödning	Mindre vanliga	Sällsynta
Ögon		
Ögonblödning (inkl. konjunktival blödning)	Vanliga	Mindre vanliga
Blodkärl		
Blödning, hematom	Vanliga	Vanliga
Intraabdominal blödning	Mindre vanliga	-
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Näsblödning	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning från andningsvägar	Sällsynta	Sällsynta
Magtarmkanalen		
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga
Hemorroidal blödning, blödning i munnen	Mindre vanliga	-
Blod i avföringen	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Rektal blödning, gingival blödning	Vanliga	Vanliga
Retroperitoneal blödning	Sällsynta	-

Approved

Organsystemklass	Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med NVAF med en eller flera riskfaktorer (NVAF)	Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE)
Hud och subkutan vävnad		
Hudutslag	Mindre vanliga	-
Njurar och urinvägar		
Hematuri	Vanliga	Vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Onormal vaginal blödning, urogenital blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Blödning vid appliceringsstället	Mindre vanliga	-
Undersökningar		
Ockult tarmblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		
Kontusion	Vanliga	Vanliga
Traumatisk blödning, blödning efter ingreppet, blödning på incisionsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga

* Det fanns inga förekomster av generaliserad klåda i CV185057 (långsiktigt förebyggande av VTE)

Behandling med Eliquis kan innebära en ökad risk för ockult eller synlig blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan leda till posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad varierar med var blödningen är lokaliserad och blödningens omfattning (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen antidot mot Eliquis. Överdosering av apixaban kan leda till ökad risk för blödning. Om blödningskomplikationer tillstöter måste behandlingen avbrytas och blödningskällan lokaliseras. Inledning av lämplig behandling, som kirurgisk hemostas eller transfusion av färskfrusen plasma, bör övervägas.

I kontrollerade kliniska prövningar, orsakade oralt administrerat apixaban som gavs till friska försökspersoner i doser upp till 50 mg dagligen under 3 till 7 dagar (25 mg två gånger dagligen i 7 dagar eller 50 mg dagligen i 3 dagar) inga kliniskt relevanta biverkningar.

Hos friska frivilliga, som administrerades aktivt kol 2 och 6 timmar efter intag av en 20-mg-dos apixaban, reducerades medel-AUC med 50 % respektive 27 %, utan påverkan på Cmax. Medelvärdet på apixabans halveringstid reducerades från 13,4 timmar till 5,3 timmar respektive 4,9 timmar, då aktivt kol administrerades 2 och 6 timmar efter apixaban. Därmed kan administrering av aktivt kol vara användbart vid hantering av överdosering eller intag av misstag.

Om livshotande blödning inte kan kontrolleras genom ovanstående åtgärder kan administrering av protrombinkomplexkoncentrat (PCC) eller rekombinant faktor VIIa övervägas. Reversering av Eliquis farmakodynamiska effekter, visat vid analyser av ändringar i trombinbildning, var tydligt vid slutet av

infusionen och baslinjevärden uppnåddes inom 4 timmar efter starten av en 30-minuters infusion med en 4-faktor PCC hos friska individer. Det finns emellertid ingen klinisk erfarenhet från användning av 4-faktor PCC-produkter för reversering av blödning hos individer som har fått Eliquis. Det finns för närvarande inga erfarenheter av användning av rekombinant faktor VIIa till individer som får apixaban. Upprepade doser av rekombinant faktor VIIa kan övervägas och titreras beroende på hur blödningen utvecklas.

Vid större blödningar bör det övervägas att konsultera en koagulationsexpert, beroende på lokal tillgänglighet.

Hemodialys reducerade AUC för apixaban med 14 % hos patienter med terminal njursvikt(ESRD), när en singeldos av apixaban 5 mg administrerades per oralt. Därför är hemodialys sannolikt inte en effektiv metod för hantering av apixabanöverdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska medel, direkt faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF02

Verkningsmekanism
Apixaban är en kraftfull, oral, reversibel, direkt och ytterst selektiv hämmare av faktor Xa. Inget antitrombin III krävs för antitrombotisk aktivitet. Apixaban hämmar fri och koagelbunden faktor Xa och protrombinasaktiviteten. Apixaban har ingen direkt påverkan på trombocytaggregationen men hämmar indirekt trombocytaggregation som induceras av trombin. Genom att hämma faktor Xa förebygger apixaban att trombin bildas och tromber utvecklas. Prekliniska studier av apixaban på djur har visat antitrombotisk effekt vid förebyggande av arteriell och venös trombos vid doser som gav bibehållen hemostas.

Farmakodynamiska effekter
De farmakodynamiska effekterna av apixaban är en följd av verkningsmekanismen (FXa-hämning). Genom FXa-hämningen förlänger apixaban koaguleringsvärden som protrombintid (PT), INR och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT). Förändringar observerade i dessa koagulationstester vid den förväntade terapeutiska dosen är små och av mycket varierande grad. Värdena bör inte användas för att bedöma de farmakodynamiska effekterna av apixaban. I trombinbildningsanalyser minskade apixaban den endogena trombinpotentialen, ett mått på trombinbildning i human plasma.

Apixaban uppvisar också anti-FXa-aktivitet vilket visar sig i en sänkt aktivitet hos faktor Xa-enzymet hos flera kommersiella anti-FXa kit. Dock skiljer sig resultaten mellan olika kit. Data från kliniska studier finns bara tillgängliga från den kromogena analysen Rotachrom® Heparin. Anti-FXa-aktiveteten har ett nära och direkt linjärt samband med koncentrationen av apixaban i plasma och når maxvärdet samtidigt som apixabankoncentrationen i plasma är som högst. Förhållandet mellan plasmakoncentrationen av apixaban och anti-FXa-aktiviteten är nästan linjärt över ett brett dosintervall för apixaban.

Tabell 3 nedan visar den förväntade exponeringen vid steady state och anti-faktor-Xa-aktiviteten. Hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som använder apixaban som profylax av stroke och systemisk embolism, visar resultaten en mindre än 1,7-faldig fluktuation i topp-till-botten nivåer. Hos patienter som använder apixaban för behandling av DVT och LE eller som profylax för recidiverande DVT och LE, visar resultaten en mindre än 2,2-faldig fluktation i topp-till-botten nivåer.

Tabell 3:Förväntad apixabanexponering vid steady-state och anti-Xa aktivitet

	Apix. C_{max} (ng/ml)	**Apix. C_{min} (ng/ml)**	**Apix. Anti-Xa-aktivitet max (IE/ml)**	**Apix. Anti-Xa-aktivitet min (IE/ml)**
	Median [5:e, 95:e percentilen]			
Profylax av stroke och systemisk embolism: NVAF				
2,5 mg två gånger dagligen	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg två gånger dagligen	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]
Behandling av DVT, behandling av LE och profylax för recidiverande DVT och LE (VTE)				
2,5 mg två gånger dagligen	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg två gånger dagligen	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg två gånger dagligen	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Dosjusterad population baserad på 2 av 3 dosreduktionskriterier i ARISTOTLE studien.

Även om behandling med apixaban inte kräver rutinmässiga kontroller av exponeringen kan ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa-test vara till nytta i undantagsfall där kännedom om apixaban-exponeringen kan underlätta det kliniska beslutsfattandet, t.ex. överdosering och akuta operationer.

Klinisk effekt och säkerhet

Profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF)
Totalt randomiserades 23 799 patienter i det kliniska programmet (ARISTOTLE: apixaban vs warfarin, AVERROES: apixaban vs ASA), varav 11 927 randomiserades till apixaban. Programmet utformades för att demonstrera effekt och säkerhet av apixaban för profylax av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) och en eller flera riskfaktorer, såsom:

- tidigare fall av stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA)
- ålder ≥ 75 år
- hypertoni
- diabetes mellitus
- symtomatisk hjärtsvikt (NYHA klass ≥ II)

ARISTOTLE-studien
I ARISTOTLE-studien randomiserades totalt 18 201 patienter till dubbelblind behandling med apixaban 5 mg två gånger dagligen (eller 2,5 mg två gånger dagligen för utvalda patienter [4,7 %] se avsnitt 4.2) eller warfarin (mål-INR 2,0-3,0). Patienterna exponerades för studieläkemedlet i genomsnitt 20 månader. Medelåldern var 69,1 år, den genomsnittliga $CHADS_2$-poängen var 2,1 och 18,9 % av patienterna hade tidigare drabbats av stroke eller TIA.

I studien uppnådde apixaban en statistiskt signifikant överlägsenhet jämfört med warfarin, med avseende på det primära effektmåttet profylax av stroke (hemorragisk eller ischemisk) och systemisk embolism (se tabell 4).

Tabell 4: Effektresultat hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apixaban N=9 120 n (%/år)	**Warfarin N=9 081 n (%/år)**	**Riskratio (95% CI)**	**p-värde**
Stroke eller systemisk embolism	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66-0,95)	0,0114
Stroke				
Ischemisk eller ospecificerad	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74-1,13)	
Hemorragisk	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35-0,75)	
Systemisk embolism	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44-1,75)	

För patienter som randomiserades till warfarin var mediantiden inom terapeutiskt intervall (TTR) (INR 2-3) 66 %.

Apixaban visade en reduktion i stroke och systemisk embolism jämfört med warfarin över de olika nivåerna av TTR mätt på centernivå: inom högsta kvartilen av TTR med avseende på center, var riskration för apixaban vs warfarin 0,73 (95 % CI, 0,38, 1,40).

De viktigaste sekundära effektmåtten, större blödning och dödsfall av alla orsaker, testades i en förspecificerad hierarkisk teststrategi för att kontrollera studiens övergripande typ 1-fel. Statistiskt signifikant överlägsenhet uppnåddes även för de båda sekundära effektmåtten, omfattande blödning och dödsfall av alla orsaker (se tabell 5). Genom förbättrad monitorering av INR, avtar de observerade fördelarna med apixaban jämfört med warfarin, med avseende på dödsfall av alla orsaker.

Tabell 5: Sekundära effektmått hos patienter med förmaksflimmer i ARISTOTLE-studien

	Apixaban N = 9 088 n (%/år)	**Warfarin N = 9 052 n (%/år)**	**Riskratio (95% CI)**	**p-värde**
Blödning				
Större*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60-0,80)	< 0,0001
Dödlig	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniell	52 (0,33)	122 (0,80)		
Större + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61- 0,75)	< 0,0001
Alla	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68- 0,75)	< 0,0001
Övriga effektmått				
Dödsfall av alla orsaker	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80- 1,00)	0,0465
Hjärtinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66- 1,17)	

*Omfattande blödning definierad enligt ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) kriterier .
† Kliniskt relevant icke större blödning

Den totala andelen biverkningsrelaterade behandlingsavbrott i ARISTOTLE-studien var 1,8 % för apixaban och 2,6 % för warfarin.

Effektresultaten för förspecificerade undergrupper, inklusive $CHADS_2$-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med de primära effektresultaten för hela studiepopulationen.

Incidensen av omfattande gastrointestinala blödningar enligt ISTH (inklusive övre GI, nedre GI och rektala blödningar) var 0,76 %/år med apixaban och 0,86 %/år med warfarin.

Resultaten på omfattande blödningar för de förspecificerade undergrupperna inklusive $CHADS_2$-poäng, ålder, kroppsvikt, kön, njurfunktionsstatus, tidigare stroke eller TIA och diabetes, var enhetliga med resultaten för hela studiepopulationen.

AVERROES-studien
I AVERROES-studien randomiserades 5 598 patienter, som av prövarna ansågs vara olämpliga för VKA, till behandling med apixaban 5 mg två gånger dagligen (eller 2,5 mg två gånger dagligen hos utvalda patienter (6,4 %) se avsnitt 4,2) eller ASA. ASA gavs i dagliga doser på 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) eller 324 mg (6,6 %) efter prövarens bedömning. Patienterna exponerades för studieläkemedlet under i genomsnitt 14 månader. Medelåldern var 69,9 år, den genomsnittliga $CHADS_2$-poängen var 2,0 och 13,6 % av patienterna hade tidigare drabbats av stroke eller TIA.

Vanliga orsakar för olämplighet för VKA-behandling i AVERROES-studien var osannolikhet att nå INR inom önskat intervall (42,6 %), patienter som avböjde VKA-behandling (37,4 %), CHADS2-poängen = 1 och att förskrivaren inte rekommenderade VKA-behandling (21,3 %), patienter ansågs inte pålitliga att följa instruktionerna för VKA-behandling (15,0 %) och svårigheter/förväntade svårigheter att kontakta patienterna vid behov av snabb dosjustering (11,7 %).

AVERROES avslutades i förtid baserat på rekommendation av den oberoende datamonitoreringskommittén, till följd av tydliga bevis på reduktion av stroke och systemembolism med en godtagbar säkerhetsprofil.

Den totala av andelen behandlingsavbrott till följd av biverkningar var 1,5 % för apixaban och 1,3 % för ASA i AVERROES-studien.

I studien, uppnådde apixaban statistiskt signifikant överlägsenhet i det primära effektmåttet strokeprevention (hemorragisk, ischemisk eller ospecificerad) eller systemisk embolism (se tabell 6) jämfört med ASA.

Tabell 6: Huvudsakliga effektresultat hos patienter med förmaksflimmer i AVERROES-studien

	Apixaban N = 2 807 n (%/år)	**ASA N = 2 791 n (%/år)**	**Riskratio (95% CI)**	**p-värde**
Stroke eller systemisk embolism*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32- 0,62)	< 0,0001
Stroke				
Ischemisk eller ospecificerad	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31- 0,63)	
Hemorragisk	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24- 1,88)	
Systemisk embolism	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03- 0,68)	
Stroke, systemisk embolism, Hjärtinfarkt eller vaskulär död*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53- 0,83)	0,003
Hjärtinfarkt	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50- 1,48)	
Vaskulär död	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65- 1,17)	
Dödsfall av alla orsaker†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62- 1,02)	0,068

* Bedömd genom stegvisa teststrategier designade för att kontrollera studiens totala typ 1-fel
† Sekundär endpoint

Det var ingen signifikant skillnad i incidens av omfattande blödningar mellan apixaban och ASA (se tabell 7).

Tabell 7: Inträffade blödningar hos patienter med förmaksflimmer i AVERROES-studien

	Apixaban N = 2 798 n (%/år)	**ASA N = 2 780 n (%/år)**	**Riskratio (95% CI)**	**p-värde**
Större*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96- 2,45)	0,0716
Dödlig, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intrakraniella, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Större + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07- 1,78)	0,0144
Totalt	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10- 1,53)	0,0017

*Omfattande blödning definierad enligt ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis kriterier).
† Kliniskt relevant icke större blödning

Behandling av DVT och LE och profylax av recidiverande DVT och LE (VTE)
Det kliniska programmet (AMPLIFY: apixaban vs enoxaprin/warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban vs placebo) utformades för att demonstrera effekt och säkerhet för apixaban vid behandling av DVT och/eller LE (AMPLIFY), och förlängd behandling vid profylax av recidiv av DVT och/eller LE efter 6 till 12 månaders antikoagulationsbehandling för DVT och/eller LE (AMPLIFY-EXT). Båda studierna var randomiserade, dubbelblinda, multinationella parallellgruppsprövningar på patienter med symtomatisk proximal DVT eller symtomatisk LE. Alla centrala effektmått på säkerhet och effekt bedömdes av en oberoende, blindad kommitté.

AMPLIFY-studien
I AMPLIFY-studien randomiserades totalt 5 395 patienter till behandling med apixaban 10 mg två gånger dagligen peroralt i 7 dagar följt av apixaban 5 mg två gånger dagligen peroralt i 6 månader eller enoxaparin 1 mg/kg två gånger dagligen subkutant i minst 5 dagar (till INR≥ 2) och warfarin (mål-INR 2,0-3,0) peroralt i 6 månader.

Genomsnittsåldern var 56,9 år och 89,8 % av de randomiserade patienterna hade oprovocerade VTE-händelser.
För patienter randomiserade till warfarin var den genomsnittliga procentandelen av tiden inom det terapeutiska intervallet (INR 2,0-3,0) 60,9. Apixaban reducerade recidiverande symtomatisk VTE eller VTE-relaterad död över de olika nivåerna av TTR mätt på centernivå; inom den högsta kvartilen av TTR med avseende på center var den relativa risken för apixaban vs enoxaparin/warfarin 0,79 (95 % CI, 0,39; 1,61).

Studien visade att apixaban inte var sämre än enoxaparin/warfarin vad avser det kombinerade effektmåttet av händelser oberoende bedömda som recidiv av symtomatisk VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller VTE-relaterad död (se tabell 8).

Approved

Tabell 8: Effektresultat i AMPLIFY-studien

	Apixaban N=2 609 n (%)	**Enoxaparin/Warfarin N=2 635 n (%)**	**Relativ risk (95% CI)**
VTE eller VTE-relaterad död	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-relaterad död	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE eller dödsfall av alla orsaker	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE eller hjärt-kärlrelaterad död	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, VTE-relaterad död eller större blödning	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Inte sämre än enoxaparin/warfaring (p-värde < 0,0001)

Effekten av apixaban som initial behandling av VTE var konsekvent bland patienter som behandlades för LE [relativ risk 0,9; 95 % CI (0,5; 1,6)] eller DVT [relativ risk 0,8; 95 % CI (0,5; 1,3)] Effekten i alla subgrupper, inkluderande ålder, kön, kroppsmasseindex (BMI), njurfunktion, omfattning av index-LE, lokalisering av DVT-tromb och tidigare parenteral heparinanvändning var generellt överensstämmande.

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning. I studien var apixaban statistiskt överlägset enoxaparin/warfarin vad avser det primära säkerhetsmåttet [relativ risk 0,31, 95 % konfidensintervall (0,17; 0,55), P-värde <0,0001] (se tabell 9)

Tabell 9: Blödningsresultat i AMPLIFY-studien

	Apixaban N=2 676 n (%)	**Enoxaparin/ Warfarin N=2 689 n (%)**	**Relativ risk (95% CI)**
Större	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Större + 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)
Alla	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Händelser oberoende bedömda som större blödning och kliniskt relevant icke-större (CRNM)-blödning oavsett anatomisk lokalisering var generellt mindre vanliga i apixabangruppen än i enoxaparin/warfarin-gruppen. Händelser bedömda som större gastrointestinal blödning enligt ISTH inträffade hos 6 (0,2 %) apixabanbehandlade patienter och hos 17 (0,6 %) enoxaparin/warfarinbehandlade patienter.

AMPLIFY-EXT-studien
I AMPLIFY-EXT-studien randomiserades totalt 2 482 patienter till behandling med apixaban 2,5 mg två gånger dagligen peroralt, apixaban 5 mg två gånger dagligen peroralt eller placebo i 12 månader efter att ha slutfört 6 till 12 månaders initial antikoagulationsbehandling. Av dessa deltog 836 patienter (33,7 %) i AMPLIFY-studien innan de rekryterades till AMPLIFY-EXT-studien. Genomsnittsåldern var 56,7 år och 91,7% av de randomiserade patienterna hade oprovocerade VTE-händelser.

I studien var båda doserna av apixaban statistiskt överlägsna placebo vad avser det primära effektmåttet symtomatiskt recidiv av VTE (icke-fatal DVT eller icke-fatal LE) eller dödsfall av alla orsaker (se tabell 10).

Tabell 10: Effektresultat i AMPLIFY-EXT-studien

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Relativ risk (95 % CI)**	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg (N=813)**	**(N=829)**	**Apix 2,5 mg vs placebo**	**Apix 5,0 mg vs placebo**
	n (%)				
Recidiv av VTE eller dödsfall av alla orsaker	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)		
Dödsfall av alla orsaker	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Recidiv av VTE eller VTE-relaterad död	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Recidiv av VTE eller hjärt-kärl-relaterad död	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Icke-fatal DVT[†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Icke-fatal LE[†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
VTE-relaterad död	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

[¥] p-värde <0.0001
* För patienter med mer än en händelse som ingick i det sammansatta effektmåttet, rapporterades endast den första händelsen (t.ex. om en försöksperson fick en DVT och sedan en LE, rapporterades endast DVT)
† Enskilda försökspersoner kunde drabbas av fler än en händelse och då räknas in under båda klassificeringarna

Effekten av apixaban som profylax av recidiv av VTE kvarstod i alla subgrupper, inklusive ålder, kön, BMI och njurfunktion.

Det primära säkerhetsmåttet var större blödning under behandlingsperioden. I studien fanns det ingen statistisk skillnad vad avser incidensen av större blödning mellan de båda apixabandoserna och placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i incidensen av större + CRNM, mindre och

alla blödningar mellan gruppen som fick apixaban 2,5 mg två gånger dagligen och placebogruppen (se tabell 11).

Tabell 11: Blödningsresultat i AMPLIFY-EXT-studien

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Relativ risk (95 % CI)**	
	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 (%)			
Större	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Större + 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)
Alla	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Händelser som oberoende bedömdes som större gastrointestinal blödning enligt ISTH inträffade hos 1 (0,1 %) apixabanbehandlad patient vid dosen 5 mg två gånger dagligen, hos ingen patient vid dosen 2,5 mg två gånger dagligen och hos 1 (0,1 %) placebobehandlad patient.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Eliquis för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för venös och arteriell embolism och trombos (se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absolut biotillgänglighet för apixaban är cirka 50 % för doser upp till 10 mg. Apixaban absorberas snabbt och maximal koncentration (C_{max}) nås 3 till 4 timmar efter tablettintaget. Födointag påverkar inte AUC eller C_{max} för apixaban vid dosen 10 mg. Apixaban kan tas med eller utan föda.

Apixaban uppvisar linjär farmakokinetik med dosproportionerlig ökning av exponeringen vid oral dosering upp till 10 mg. Vid doser ≥ 25 mg ses en upplösningsbegränsad absorption av apixaban med lägre biotillgänglighet. Exponeringsvärdena för apixaban uppvisar låg till måttlig variabilitet med en individuell variabilitet på ~20 % CV och interindividuell variabilitet på ~30 %CV.

Efter oral administrering av 10 mg apixaban, som 2 krossade 5 mg-tabletter upplösta i 30 ml vatten, var exponering jämförbar med exponering efter oral administrering av 2 hela 5 mg-tabletter. Efter oral administrering av 10 mg apixaban, som 2 krossade 5 mg-tabletter med 30 g äppelmos, var C_{max} och AUC 20 % respektive 16 % lägre, jämfört med administrering av 2 hela 5 mg-tabletter. Minskningen av exponeringen anses inte kliniskt relevant.

Efter administrering av en krossad 5 mg apixabantablett, upplöst i 60 ml D5W och administrerad via en nasogastrisk sond, var exponering motsvarande den exponering som setts i andra kliniska studier med friska försökspersoner som fick en oral enkeldos med 5 mg apixaban som hel tablett.

Givet den förutsägbara, dosproportionella, farmakokinetiska profilen av apixaban, är biotillgänglighetsresultaten från de genomförda studierna gällande även för lägre apixabandoser.

Distribution
Plasmaproteinbindningen hos människa är cirka 87 %. Distributionsvolymen (Vss) är cirka 21 liter.

Biotransformation och eliminering
Apixaban har flera olika elimineringsvägar. Av den administrerade dosen apixaban till människa återfinns cirka 25 % som metaboliter, varav den största delen i faeces. Renal utsöndring står för ungefär 27 % av total clearance. Vid kliniska och icke-kliniska studier sågs även biliär och direkt intestinal utsöndring.

Total clearance för apixaban är omkring 3,3 l/h och halveringstiden är cirka 12 timmar.

O-demetylering och hydroxylering vid 3-oxo-piperidinyldelen är de huvudsakliga ställena för biotransformering. Apixaban metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4/5 med mindre bidrag från CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 och 2J2. Oförändrat apixaban är den viktigaste läkemedelsrelaterade komponenten i human plasma utan aktivt cirkulerande metaboliter. Apixaban är ett substrat för transportproteinerna P-gp och BCRP (breast cancer resistance protein).

Nedsatt njurfunktion
Nedsatt njurfunktion påverkade inte den maximala koncentrationen av apixaban. Man fann en ökad apixabanexponering som korrelerade till försämrad njurfunktion, mätt som kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 51-80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och allvarligt (kreatininclearance 15-29 ml/min) nedsatt njurfunktion ökade plasmakoncentrationerna av apixaban (AUC) med 16 %, 29 % respektive 44 % jämfört med hos personer med normalt kreatininclearance. Nedsatt njurfunktion hade ingen tydlig effekt på sambandet mellan plasmakoncentrationen av apixaban och anti-FXa-aktiviteten.

Hos patienter med terminal njursvikt (ESRD), ökade AUC för apixaban med 36 % när en singeldos av apixaban 5 mg administrerades omedelbart efter hemodialys, jämfört med vad som visats hos patienter med normal njurfunktion. Hemodialys som inleddes två timmar efter administrering av en singeldos av apixaban 5 mg, reducerade AUC för apixaban med 14 % hos dessa ESRD-patienter, vilket motsvarar en dialysclearance för apixaban på 18 ml/min. Därmed är hemodialys sannolikt inte en effektiv metod för hantering av apixabanöverdosering.

Nedsatt leverfunktion
I en studie som jämförde 8 personer med lätt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh A poäng 5 (n = 6) och poäng 6 (n = 2), respektive 8 personer med måttligt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh B poäng 7 (n = 6) och poäng 8 (n = 2) med 16 friska kontrollpersoner, såg man ingen förändring av farmakokinetik eller farmakodynamik hos personer med nedsatt leverfunktion vid en singeldos av apixaban 5 mg. Förändringarna i anti-faktor Xa-aktivitet och INR var jämförbara hos personer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner.

Äldre
Äldre patienter (över 65 år) uppvisade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med omkring 32 % högre genomsnittliga AUC-värden, utan påverkan på C_{max}.

Kön
Exponeringen för apixaban var omkring 18 % högre hos kvinnor än hos män.

Etniskt ursprung
Resultaten av fas I-studier visade inga urskiljbara skillnader för apixabans farmakokinetik mellan vita/kaukasiska, asiatiska och svarta/afroamerikanska försökspersoner. Resultaten från en farmakokinetisk populationsanalys av patienter som fick apixaban överensstämde generellt med resultaten från fas I-studierna.

Approved

Kroppsvikt
Vid en jämförelse med apixabanexponering hos försökspersoner som vägde 65–85 kg, innebar en kroppsvikt på > 120 kg omkring 30 % lägre exponering och en kroppsvikt på < 50 kg omkring 30 % högre exponering.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband
Det farmakokinetiska/farmakodynamiska sambandet (PK/PD) mellan plasmakoncentrationen av apixaban och flera effektmått för PD (anti-FXa-aktivitet, INR, PT, aPTT) har utvärderats efter administrering av varierande doser (0,5–50 mg). Sambandet mellan plasmakoncentrationen av apixaban och anti-faktor Xa-aktiviteten kan bäst beskrivas i en linjär modell. PK/PD-förhållandet hos patienter som fick apixaban var detsamma som förhållandet hos friska försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, fertilitet, effekter på embryonal fosterutveckling och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

De största effekterna som observerades i studier på allmäntoxicitet var relaterade till apixabans farmokodynamiska påverkan på koagulationsparametrarna. I toxicitetsstudierna påvisades liten eller ingen ökad blödningsbenägenhet. Eftersom detta kan bero på en lägre känslighet hos icke-kliniska arter jämfört med människan bör resultatet tolkas med försiktighet vid extrapolering till människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Vattenfri laktos
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:
Laktosmonohydrat
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Röd järndioxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Approved

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-PVC/PVdC blister. Kartonger med 14, 20, 28, 56, 60, 168 och 200 filmdragerade tabletter.
Alu-PVC/PVdC perforerade endosblister med 100x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 Maj 2011
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

Approved

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Approved

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för inlämning av periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella efterföljande uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra de studier och farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen som överenskommits i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, före lansering, tillhandahålla ett utbildningsmaterial, riktat till alla läkare som förväntas förskriva/använda Eliquis. Den viktigaste säkerhetsinformationen måste inkluderas i utbildningsmaterialet för alla indikationer.

Utbildningsmaterialet syftar till att öka kunskapen om den potentiella risken för blödning vid behandling med Eliquis samt att tillhandahålla riktlinjer om hur denna risk ska hanteras.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens om innehåll och format på utbildningsmaterialet och en tillhörande kommunikationsplan, med den nationella kompetenta myndigheten i varje medlemsland innan utbildningsmaterialet distribueras i detta område.

Utbildningsmaterialet för förskrivare ska innehålla:

- Produktresumén
- Förskrivarguide
- Patientkort

Förskrivarguiden ska innehålla följande huvudbudskap:

- Information om patientgrupper med högre risk för blödning
- Rekommenderade doser samt rekommendationer om dosering för de olika indikationerna
- Rekommendationer om dosjustering för riskgrupper, inklusive patienter med nedsatt njur- och leverfunktion
- Råd vid övergång från eller till behandling med Eliquis
- Råd vid kirurgi eller invasiva ingrepp och tillfälliga behandlingsavbrott
- Hantering av överdos och blödning
- Användning och tolkning av koagulationstester
- Att alla patienter ska tilldelas ett Patientkort och informeras om:tecken och symtom på blödning och när sjukvård ska uppsökas
- Vikten av följsamhet till behandlingen
- Vikten av att alltid bära med sig Patientkortet
- Vikten av att informera hälso- och sjukvårdspersonal att de behandlas med Eliquis om de är i behov av kirurgi eller invasiva ingrepp.

Patientkortet ska innehålla följande huvudbudskap:

- Tecken och symtom på blödning och när sjukvård ska uppsökas
- Vikten av följsamhet till behandlingen
- Vikten av att alltid bära med sig Patientkortet
- Vikten av att informera hälso- och sjukvårdspersonal att de behandlas med Eliquis om de är i behov av kirurgi eller invasiva ingrepp.

Approved

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG 2,5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eliquis 2,5 mg filmdragerade tabletter
apixaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg apixaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

10 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
60 x 1 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerad tabletter
168 filmdragerade tabletter
200 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Eliquis 2,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER 2,5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eliquis 2,5 mg tabletter
apixaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

Approved

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER 2,5 mg (Symbol)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eliquis 2,5 mg tabletter
apixaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

Sol som symbol
Måne som symbol

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eliquis 5 mg filmdragerade tabletter
apixaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg apixaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter
200 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Eliquis 5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER 5 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eliquis 5 mg tabletter
apixaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

PATIENTKORT

Eliquis (apixaban)

Patientkort

Bär med dig detta kort vid alla tillfällen

Visa detta kort på apoteket, hos tandläkaren och för all annan sjukvårdpersonal som behandlar dig.

Jag behandlas med Eliquis (apixaban) ett antikoagulantium för att förhinda blodproppar

Vänligen fyll i detta avsnitt eller be din läkare fylla i
Namn:
Födelsedatum:
Indikation:
Dos: mg två gånger dagligen
Läkarens namn:
Läkarens telefonnummer:

Information till patienten

- Ta Eliquis regelbundet enligt instruktionerna. Om du missar en dos, ta den så snart du kommer ihåg och fortsätt följa ditt doseringsschema.
- Sluta inte ta Eliquis utan att rådfråga din läkare, eftersom du riskerar att få en stroke eller andra komplikationer.
- Eliquis hjälper till att förtunna blodet. Emellertid kan detta öka risken för blödning.
- Tecken och symtom på blödning kan vara blåmärken eller blödning under huden, svartfärgad avföring, blod i urinen, näsblod, yrsel, trötthet, blekhet eller svaghet, plötslig svår huvudvärk, att man hostar blod eller kräks blod.
- Om blödningen inte slutar av sig själv, **sök medicinsk vård omedelbart**
- Om du behöver opereras ska du tala om för läkaren att du använder Eliquis.

Information till vårdpersonal

- Eliquis (apixaban) är ett oralt antikoagulantium som verkar genom att direkt selektivt hämma faktor Xa.
- Eliquis kan öka risken för blödning. Om en större blödning inträffar ska apixabanbehandlingen omedelbart avbrytas.
- Behandling med Eliquis kräver inte rutinmässig koncentrationsmätning. Ett kalibrerat kvantitativt anti-faktor Xa test kan vara till hjälp under exceptionella omständigheter, t.e.x vid överdosering och akut kirurgi (protrombintid (PT), internationellt normalierat ratio (INR) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) koaguleringstest rekommenderas inte) – se Produktresumé.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Eliquis 2,5 mg filmdragerade tabletter
apixaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information , du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Eliquis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Eliquis
3. Hur du tar Eliquis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eliquis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eliquis är och vad det används för

Eliquis innehåller den aktiva substansen apixaban och tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia (blodförtunnande). Detta läkemedel bidrar till att förhindra att blodproppar bildas genom att blockera faktor Xa som är en viktig komponent vid levring av blodet.

Eliquis används till vuxna:
- för att förhindra att blodproppar (djupa ventromboser, DVT) bildas efter höft- eller knäledsoperationer. Efter en höft- eller knäledsoperation kan du löpa ökad risk att få blodproppar i venerna i benen. Det kan ge svullnad i benen med eller utan smärta. Om en blodpropp förflyttar sig från benen till lungorna kan den täppa till blodflödet och orsaka andfåddhet med eller utan bröstsmärta. Detta tillstånd (lungemboli) kan vara livshotande och kräver omedelbar medicinsk vård.

- för att förhindra att blodproppar bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) och ytterligare minst en riskfaktor. Blodproppar kan lossna och transporteras till hjärnan och där orsaka en stroke, eller till andra organ och förhindra normalt blodflöde till dessa organ (vilket även kallas för systemembolism). En stroke kan vara livshotande och kräver omedelbar kontakt med sjukvården.

- för att behandla blodproppar i benens vener (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli) och för att förebygga att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Eliquis

Ta inte Eliquis om:
- **du är allergisk** mot apixaban eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- du **blöder mycket**

Approved

- du har en **sjukdom i ett organ** i kroppen, som ökar risken för allvarlig blödning (såsom **pågående eller nyligen inträffat sår** i mage eller tarm, **nyligen inträffad blödning i hjärnan**)
- du har en **leversjukdom** som leder till ökad blödningsrisk (hepatisk koagulopati)
- du **tar mediciner för att förhindra blodproppar** (t.ex. warfarin, rivaroxaban, dabigatran eller heparin), förutom vid byte av blodförtunnande behandling eller under tiden du har en ven- eller artärkateter och du får heparin för att hålla denna öppen.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel om du har något av följande:
- **ökad blödningsrisk**, som till exempel:
  - **blödningsrubbningar**, inklusive tillstånd som resulterar i minskad blodplättsaktivitet
  - **mycket högt blodtryck** som inte kontrolleras genom medicinering
  - du är 75 år eller äldre
  - du väger 60 kg eller mindre

- **allvarlig njursjukdom, eller om du går i dialys**
- **problem med levern eller tidigare problem med levern**
- Eliquis ska användas med försiktighet till patienter med tecken på förändrad leverfunktion.
- **haft en slang (kateter) eller fått en injektion i ryggraden** (för anestesi eller smärtlindring). Din läkare kommer tala om för dig att ta Eliquis 5 timmar eller senare efter att katetern har tagits bort.
- om du har en **konstgjord hjärtklaff**
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt eller om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort blodproppen från lungorna planeras

Om du behöver genomgå operation eller annat ingrepp som kan orsaka blödning, kan din läkare be dig att tillfälligt sluta ta denna medicin ett kort tag. Om du är osäker på om ett ingrepp kan orsaka blödning, rådfråga din läkare.

Barn och ungdomar

Eliquis rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Eliquis

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

En del läkemedel kan förstärka effekten av Eliquis och en del kan försvaga den. Din läkare avgör om du ska behandlas med Eliquis när du tar sådana läkemedel och hur noggrant du behöver övervakas.

Följande läkemedel kan förstärka effekten av Eliquis och öka risken för oönskade blödningar:
- vissa **läkemedel mot svampinfektioner** (t. ex. ketokonazol med flera)
- vissa **antivirala läkemedel mot HIV/AIDS** (t.ex. ritonavir)
- andra **läkemedel som minskar blodets förmåga att levra sig** (t.ex. enoxaparin med flera)
- **antiinflammatoriska** och **smärtlindrande läkemedel** (t.ex. acetylsalicylsyra och naproxen). Särskilt om du är äldre än 75 år och tar acetylsalicylsyra, eftersom du då kan ha en förhöjd risk för blödning.
- **läkemedel mot högt blodtryck eller hjärtproblem** (t.ex. diltiazem)

Följande mediciner kan minska Eliquis förmåga att förebygga blodproppsbildning:
- **läkemedel mot epilepsi eller kramper** (t.ex. fenytoin med flera)
- **johannesört** (ett växtbaserat läkemedel mot depression)

- **läkemedel mot tuberkulos** och **andra infektioner** (t.ex. rifampicin)

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du är gravid eller planerar att skaffa barn rådfråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Eliquis effekter på graviditeten och det ofödda barnet är inte kända. Du ska inte ta Eliquis om du är gravid. **Kontakta omedelbart din läkare** om du blir gravid när du behandlas med Eliquis.

Det är inte känt om Eliquis passerar över i bröstmjölk. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel om du ammar. De kommer att rekommendera dig att antingen sluta med amningen eller att sluta/inte börja med Eliquis.

Körförmåga och användning av maskiner

Eliquis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Eliquis innehåller laktos (en sockerart).

Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Eliquis

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Dosering

Svälj ned tabletten med ett glas vatten. Eliquis kan tas med eller utan mat.
Försök att ta tabletterna vid samma tidpunkt varje dag för att få bästa effekt av behandlingen.

Om du har svårt att svälja tabletten hel, ska du tala med din läkare om andra sätt att ta Eliquis. Tabletten kan krossas och blandas med vatten, eller 5 % glukoslösning, eller äppeljuice eller äppelmos, omedelbart innan du tar den.

Instruktioner för krossning:
- Krossa tabletterna i en mortel.
- Överför allt pulver försiktigt till en lämplig behållare och blanda sedan pulvret med lite (t.ex. 30 ml (2 msk)) vatten eller någon av de andra vätskorna som nämnts ovan för att tillreda en blandning.
- Svälj blandningen.
- Skölj morteln du använde för att krossa tabletten samt behållaren med lite vatten eller någon av de andra vätskorna (t.ex. 30 ml), och svälj sköljvätskan.

Vid behov kan din läkare också ge dig den krossade Eliquistabletten blandad i 60 ml vatten eller 5% glukoslösning, genom en slang via näsan till magen.

Ta Eliquis enligt rekommendation för följande:

<u>För att förhindra att blodproppar bildas efter höft- eller knäledsoperationer.</u>
Den rekommenderade dosen är en tablett Eliquis 2,5 mg två gånger dagligen.
Till exempel en på morgonen och en på kvällen.

Du ska ta den första tabletten inom 12 till 24 timmar efter operationen.

Approved

Om du har genomgått en större **höftoperation** tar du vanligen tabletterna i 32 till 38 dagar.
Om du har genomgått en större **knäoperation** tar du vanligen tabletterna i 10 till 14 dagar.

<u>För att förhindra att blodproppar bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm och ytterligare minst en riskfaktor.</u>

Den rekommenderade dosen är en tablett Eliquis **5 mg** två gånger dagligen.

Den rekommenderade dosen är en tablett Eliquis **2,5 mg** två gånger dagligen om:
- du har **allvarligt nedsatt njurfunktion**
- **om två eller flera av följande stämmer in på dig:**
  - dina blodtestresultat tyder på dålig njurfunktion (serumkreatininvärdet är 1,5 mg/dl (133 µmol/l) eller högre)
  - du är 80 år eller äldre
  - du väger 60 kg eller mindre

Den rekommenderade dosen är en tablett två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen. Läkaren avgör hur länge du måste fortsätta med behandlingen.

<u>För att behandla blodproppar i benens vener och blodproppar i lungorna</u>

Den rekommenderade dosen är **två tabletter** Eliquis **5 mg** två gånger dagligen under de första 7 dagarna, till exempel två på morgonen och två på kvällen.

Efter 7 dagar är den rekommenderade dosen **en tablett** Eliquis **5 mg** två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen.

<u>För att förebygga att blodproppar återkommer efter genomgången 6-månadersbehandling</u>

Den rekommenderade dosen är en tablett Eliquis **2,5 mg** två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen.

Läkaren avgör hur länge du måste fortsätta med behandlingen.

<u>Din läkare kan byta ut din behandling med blodförtunnande enligt följande:</u>

- Byte från Eliquis till annan blodförtunnande medicin
Sluta ta Eliquis. Påbörja behandlingen med annan blodförtunnande medicin (exempelvis heparin) vid tidpunkten då du skulle ha tagit nästa tablett.

- Byte från annan blodförtunnande medicin till Eliquis
Sluta ta annan blodförtunnande medicin. Påbörja behandlingen med Eliquis vid tidpunkten då du skulle ha fått nästa dos blodförtunnande, fortsätt sedan enligt instruktion.

- Byte från behandling med blodförtunnande som innehåller vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin) till Eliquis
Sluta ta medicinen som innehåller vitamin K-antagonist. Din läkare behöver ta blodprover och informerar dig när du ska börja ta Eliquis.

- Byte från Eliquis till blodförtunnande behandling som innehåller vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin)
Om din läkare informerar dig att du ska börja ta medicinen som innehåller en vitamin K-antagonist, ska du fortsätta ta Eliquis i minst 2 dagar efter din första dos av medicinen som innehåller en vitamin K-antagonist. Din läkare behöver ta blodprover och informerar dig när du ska sluta ta Eliquis.

Om du har tagit för stor mängd av Eliquis

Tala omedelbart om för din läkare om du har tagit mer Eliquis är den förskrivna dosen. Ta läkemedelsförpackningen med dig, även om tabletterna är slut.

Om du tar mer Eliquis än rekommenderat kan du ha en ökad blödningsrisk. Om en blödning uppstår kan det krävas operation eller blodtransfusioner.

Om du har glömt att ta Eliquis

Ta tabletten så snart du kommer ihåg det och:
- ta nästa tablett Eliquis vid vanlig tid
- fortsätt sedan som vanligt.

Om du inte vet vad du ska göra eller om du har missat mer än en dos ska du fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du slutar att ta Eliquis

Sluta inte ta Eliquis utan att först tala med din läkare. Risken för blodproppar kan öka om du slutar med behandlingen för tidigt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Eliquis kan ges vid tre olika medicinska tillstånd. De kända biverkningarna, och i vilka frekvenser de förekommer, vid dessa medicinska tillstånd kan variera och listas separat nedan. Vid dessa tillstånd, är den allmänt vanligast förekommande biverkan av Eliquis, blödning, vilket kan vara livshotande och kräva omedelbar kontakt med sjukvården.

<u>Följande biverkningar är kända vid behandling med Eliquis för att förhindra bildandet av blodproppar efter knä- eller höftledsoperationer.</u>

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

- Blodbrist, som kan ge trötthet eller blekhet.
- Blödning, bland annat:
  - blod i urinen (färgar urinen rosa eller röd)
  - blåmärken och svullnader
  - blödning från slidan
- Illamående (sjukdomskänsla)

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

- Minskat antal blodplättar i blodet (kan påverka koagulationen)
- Blödning, bland annat:
  - blödning efter operationen, även blåmärken och svullnad, blod eller vätskeläckage från operationssåret/-snittet (sårvätska)
  - blödning i mage, tarmar eller blod i avföringen
  - blod i urinen
  - blödning från näsan
- Lågt blodtryck som kan ge svimningskänsla eller hjärtklappning
- Blodprover kan visa:

  - onormal leverfunktion
  - förhöjda värden av vissa leverenzymer
  - ökat bilirubin, en nedbrytningsprodukt av röda blodkroppar som kan ge gulfärgning av hud och ögon.

- Klåda

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer)

- Allergiska reaktioner (överkänslighet) som kan ge svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan och/eller halsen samt andningssvårigheter. **Kontakta omedelbart din läkare** om du får något av dessa symtom.
- Blödning:
  - i en muskel
  - i ögonen
  - från tandköttet, samt blod i saliven vid upphostning
  - från ändtarmen

<u>Följande biverkningar är kända vid behandling med Eliquis för att förhindra bildandet av blodproppar i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm och ytterligare minst en riskfaktor.</u>

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

Blödning, bland annat:
- i ögonen
- i mage, tarm eller mörkt/svart blod i avföringen
- blod i urinen, som upptäcks vid laboratorietest
- blödning från näsan
- blödning från tandköttet
- blåmärken och svullnad

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

Blödning, bland annat:
- i hjärnan eller i ryggraden
- i munnen eller blod i saliven vid upphostning
- blödning i mage, ändtarm eller från slidan
- ljust/rött blod i avföringen
- blödning som inträffar efter operation, inklusive blåmärken och svullnad, blod eller läckande vätska från operationssår/-snitt (sårvätska) eller injektionsställe
- Klåda
- Allergiska reaktioner (överkänslighet) som kan ge svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan och/eller halsen samt andningssvårigheter. **Kontakta omedelbart din läkare** om du får något av dessa symtom.

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer)

- blödning i hals eller lungor
- blödning i utrymmet bakom bukhålan

<u>Följande biverkningar är kända vid behandling med Eliquis för att behandla eller förebygga återkomst av blodproppar i benens vener och blodproppar i blodkärlen i lungorna.</u>

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

Blödning, bland annat:
- från näsan

- från tandköttet
- blod i urinen (färgar urinen rosa eller röd)
- blåmärken och svullnad
- i magen, tarmarna, från ändtarmen

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

Blödning, bland annat:
- i ögonen och brustna blodkärl i ögonen
- i munnen eller blod i saliven vid upphostning
- mörkt/svart blod i avföringen
- i livmodern eller från slidan
- blod i avföringen eller i urinen som upptäcks vid laboratorietester
- blåmärken och svullnad i ett sår eller injektionsställe
- Klåda

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer)

- onormal tendens till spontan blödning, minskat antal röda blodkroppar på grund av blödning

Blödning, bland annat:
- i hjärnan
- i buken, lungorna eller i hinnan som omger hjärtat

Rapportering av biverkningar

Om du får några biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eliquis ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet som anges på kartongen och blisterförpackningen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är apixaban. Varje tablett innehåller 2,5 mg apixaban.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: **vattenfri laktos (se avsnitt 2)**, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat (E470b).
  - Filmdragering: **laktosmonohydrat (se avsnitt 2)**, hypromellos (E464), titandioxid (E171), triacetin, gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är gula, runda och märkta med ”893” på en sida och ”2½” på den andra sidan.

- De levereras i blister i kartonger om 10, 20, 60, 168 och 200 filmdragerade tabletter.
- Endosblister i kartonger om 60 x 1 och 100 x 1 filmdragerade tabletter för användning på sjukhus är också tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Patientkort: anvisningar om hantering

I förpackningen med Eliquis finns ett patientkort tillsammans med bipacksedeln alternativt kan din läkare ge dig ett liknande kort.

Detta patientinformationskort kan vara till hjälp för dig och upplyser andra läkare om att du tar Eliquis. **Du ska alltid ha med dig detta kort.**

1. Ta kortet.

2. Riv loss delen med ditt språk (detta underlättas av de perforerade kanterna)

3. Fyll i följande uppgifter eller be läkaren att göra det:

   - Namn:
   - Födelsedatum:
   - Indikation:
   - Dos: .....mg två gånger dagligen
   - Läkarens namn:
   - Läkarens telefonnummer:

4. Vik ihop kortet och ha det alltid med dig.

Innehavare av godkännandet för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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 A.E.
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 A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Bipacksedel: Information till användaren

Eliquis 5 mg filmdragerade tabletter
apixaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Eliquis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Eliquis
3. Hur du tar Eliquis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eliquis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eliquis är och vad det används för

Eliquis innehåller den aktiva substansen apixaban och tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia (blodförtunnande). Detta läkemedel bidrar till att förhindra att blodproppar bildas genom att blockera faktor Xa som är en viktig komponent vid levring av blodet.

Eliquis används till vuxna:
- för att förhindra att blodproppar bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) och ytterligare minst en riskfaktor. Blodproppar kan lossna och transporteras till hjärnan och där orsaka en stroke, eller till andra organ och förhindra normalt blodflöde till dessa organ (vilket även kallas för systemembolism). En stroke kan vara livshotande och kräver omedelbar kontakt med sjukvården.
- för att behandla blodproppar i benens vener (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli) och för att förebygga att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Eliquis

Ta inte Eliquis om:
- **du är allergisk** mot apixaban eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- du **blöder mycket**
- du har en **sjukdom i ett organ** i kroppen, som ökar risken för allvarlig blödning (såsom **pågående eller nyligen inträffat sår** i mage eller tarm, **nyligen inträffad blödning i hjärnan**)
- du har en **leversjukdom** som leder till ökad blödningsrisk (hepatisk koagulopati)
- du **tar mediciner för att förhindra blodproppar** (t.ex. warfarin, rivaroxaban, dabigatran eller heparin), förutom vid byte av blodförtunnande behandling eller under tiden du har en ven- eller artärkateter och du får heparin för att hålla denna öppen.

Approved

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel om du har något av följande:

- **ökad blödningsrisk**, som till exempel:
  - **blödningsrubbningar**, inklusive tillstånd som resulterar i minskad blodplättsaktivitet
  - **mycket högt blodtryck** som inte kontrolleras genom medicinering
  - du är 75 år eller äldre
  - du väger 60 kg eller mindre

- **allvarlig njursjukdom, eller om du går i dialys**
- **problem med levern eller tidigare problem med levern**
- Eliquis ska användas med försiktighet till patienter med tecken på förändrad leverfunktion.
- om du har en **konstgjord hjärtklaff**
- om läkaren konstaterar att ditt blodtryck är instabilt eller om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort blodproppen från lungorna planeras

Om du behöver genomgå operation eller annat ingrepp som kan orsaka blödning, kan din läkare be dig att tillfälligt sluta ta denna medicin ett kort tag. Om du är osäker på om ett ingrepp kan orsaka blödning, rådfråga din läkare.

Barn och ungdomar

Eliquis rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Eliquis

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

En del läkemedel kan förstärka effekten av Eliquis och en del kan försvaga den. Din läkare avgör om du ska behandlas med Eliquis när du tar sådana läkemedel och hur noggrant du behöver övervakas.

Följande läkemedel kan förstärka effekten av Eliquis och öka risken för oönskade blödningar:

- vissa **läkemedel mot svampinfektioner** (t. ex. ketokonazol med flera)
- vissa **antivirala läkemedel mot HIV/AIDS** (t.ex. ritonavir)
- andra **läkemedel som minskar blodets levringsförmåga** (t.ex. enoxaparin med flera)
- **antiinflammatoriska** och **smärtlindrande läkemedel** (t.ex. acetylsalicylsyra och naproxen). Särskilt om du är äldre än 75 år och tar acetylsalicylsyra, eftersom du då kan ha en förhöjd risk för blödning.
- **läkemedel mot högt blodtryck eller hjärtproblem** (t.ex. diltiazem)

Följande mediciner kan minska Eliquis förmåga att förebygga blodproppsbildning:

- **läkemedel mot epilepsi eller kramper** (t.ex. fenytoin med flera)
- **johannesört** (ett växtbaserat läkemedel mot depression)
- **läkemedel mot tuberkulos** och **andra infektioner** (t.ex. rifampicin)

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du är gravid eller planerar att skaffa barn rådfråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Eliquis effekter på graviditeten och det ofödda barnet är inte kända. Du ska inte ta Eliquis om du är gravid. **Kontakta omedelbart din läkare** om du blir gravid när du behandlas med Eliquis.

Det är inte känt om Eliquis passerar över i bröstmjölk. Rådfråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel om du ammar. De kommer att rekommendera dig att antingen sluta med amningen eller att sluta/inte börja med Eliquis.

Körförmåga och användning av maskiner

Eliquis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Eliquis innehåller laktos (en sockerart).

Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Eliquis

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Dosering

Svälj ned tabletten med ett glas vatten. Eliquis kan tas med eller utan mat.
Försök att ta tabletterna vid samma tidpunkt varje dag för att få bästa effekt av behandlingen.

Om du har svårt att svälja tabletten hel, ska du tala med din läkare om andra sätt att ta Eliquis. Tabletten kan krossas och blandas med vatten, eller 5 % glukoslösning, eller äppeljuice eller äppelmos, omedelbart innan du tar den.

Instruktioner för krossning:
- Krossa tabletterna i en mortel.
- Överför allt pulver försiktigt till en lämplig behållare och blanda sedan pulvret med lite (t.ex. 30 ml (2 msk)) vatten eller någon av de andra vätskorna som nämnts ovan för att tillreda en blandning.
- Svälj blandningen.
- Skölj morteln du använde för att krossa tabletten samt behållaren med lite vatten eller någon av de andra vätskorna (t.ex. 30 ml), och svälj sköljvätskan.

Vid behov kan din läkare också ge dig den krossade Eliquis-tabletten blandad i 60 ml vatten eller 5 % glukoslösning, genom en slang via näsan till magen.

Ta Eliquis enligt rekommendation för följande:

<u>För att förhindra att en blodpropp bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm eller minst en ytterligare riskfaktor.</u>

Den rekommenderade dosen är en tablett Eliquis **5 mg** två gånger dagligen.

Den rekommenderade dosen är en tablett Eliquis **2,5 mg** två gånger dagligen om:

- du har **allvarligt nedsatt njurfunktion**
- **om två eller flera av följande stämmer in på dig:**
  - dina blodtestresultat tyder på dålig njurfunktion (serumkreatininvärdet är 1,5 mg/dl (133 µmol/l) eller högre)
  - du är 80 år eller äldre
  - du väger 60 kg eller mindre

Den rekommenderade dosen är en tablett två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen.

Läkaren avgör hur länge du måste fortsätta med behandlingen.

<u>För att behandla blodproppar i benens vener och blodproppar i lungorna</u>

Den rekommenderade dosen är **två tabletter** Eliquis **5 mg** två gånger dagligen under de första 7 dagarna, till exempel två på morgonen och två på kvällen.

Efter 7 dagar är den rekommenderade dosen **en tablett** Eliquis **5 mg** två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen.

<u>För att förebygga att blodproppar återkommer efter genomgången 6-månadersbehandling</u>

Den rekommenderade dosen är en tablett Eliquis **2,5 mg** två gånger dagligen, till exempel en på morgonen och en på kvällen.

Läkaren avgör hur länge du måste fortsätta med behandlingen.

<u>Din läkare kan byta ut din behandling med blodförtunnande enligt följande:</u>

- *Byte från Eliquis till annan blodförtunnande medicin*
Sluta ta Eliquis. Påbörja behandlingen med annan blodförtunnande medicin (exempelvis heparin) vid tidpunkten då du skulle ha tagit nästa tablett.

- *Byte från annan blodförtunnande medicin till Eliquis*
Sluta ta annan blodförtunnande medicin. Påbörja behandlingen med Eliquis vid tidpunkten då du skulle ha fått nästa dos blodförtunnande, fortsätt sedan enligt instruktion.

- *Byte från behandling med blodförtunnande som innehåller vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin) till Eliquis*
Sluta ta medicinen som innehåller vitamin K-antagonist. Din läkare behöver ta blodprover och informerar dig när du ska börja ta Eliquis.

- *Byte från Eliquis till blodförtunnande behandling som innehåller vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin)*
Om din läkare informerar dig att du ska börja ta medicinen som innehåller en vitamin K-antagonist, ska du fortsätta ta Eliquis i minst 2 dagar efter din första dos av medicinen som innehåller en vitamin K-antagonist. Din läkare behöver ta blodprover och informerar dig när du ska sluta ta Eliquis.

Om du har tagit för stor mängd av Eliquis

Tala omedelbart om för din läkare om du har tagit mer Eliquis är den förskrivna dosen. Ta läkemedelsförpackningen med dig, även om tabletterna är slut.

Om du tar mer Eliquis än rekommenderat kan du ha en ökad blödningsrisk. Om en blödning uppstår kan det krävas operation eller blodtransfusioner.

Om du har glömt att ta Eliquis

Ta tabletten så snart du kommer ihåg det och:
- ta nästa tablett Eliquis vid vanlig tid
- fortsätt sedan som vanligt.

Om du inte vet vad du ska göra eller om du har missat mer än en dos ska du fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du slutar att ta Eliquis

Sluta inte ta Eliquis utan att först tala med din läkare. Risken för blodproppar kan öka om du slutar med behandlingen för tidigt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Den allmänt vanligast förekommande biverkan av Eliquis är blödning, vilken kan vara livshotande och kräva omedelbar kontakt med sjukvården.

Följande biverkningar är kända vid behandling med Eliquis för att förhindra att en blodpropp bildas i hjärtat hos patienter med oregelbunden hjärtrytm eller minst en ytterligare riskfaktor.

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

Blödning, bland annat:
- i ögonen
- i mage, tarm eller mörkt/svart blod i avföringen
- blod i urinen, som upptäcks vid laboratorietest
- blödning från näsan
- blödning från tandköttet
- blåmärken och svullnad

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

Blödning, bland annat:
- i hjärnan eller i ryggraden
- i munnen eller blod i saliven vid upphostning
- blödning i mage, tarmar eller från slidan
- ljust/rött blod i avföringen
- blödning som inträffar efter operation, inklusive blåmärken och svullnad, blod eller läckande vätska från operationssår/-snitt (sårvätska) eller injektionsställe
- Klåda
- Allergiska reaktioner (överkänslighet) vilket kan ge:svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan och/eller halsen samt andningssvårigheter. **Kontakta omedelbart din läkare** om du får något av dessa symtom.

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer)

- blödning i hals eller lungor
- blödning i utrymmet bakom bukhålan

Följande biverkningar är kända vid behandling med Eliquis för att behandla eller förebygga återkomst av blodproppar i benens vener och blodproppar i blodkärlen i lungorna.

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

Blödning, bland annat:
- från näsan
- från tandköttet
- blod i urinen (färgar urinen rosa eller röd)

- blåmärken och svullnad
- i magen, tarmarna, från ändtarmen

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

Blödning, bland annat:
- i ögonen och brustna blodkärl i ögonen
- i munnen eller blod i saliven vid upphostning
- mörkt/svart blod i avföringen
- i livmodern eller från slidan
- blod i avföringen eller i urinen som upptäcks vid laboratorietester
- blåmärken och svullnad i ett sår eller injektionsställe
- Klåda

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer)

- onormal tendens till spontan blödning, minskat antal röda blodkroppar på grund av blödning

Blödning, bland annat:
- i hjärnan
- i buken, lungorna eller i hinnan som omger hjärtat

Rapportering av biverkningar

Om du får några biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eliquis ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet som anges på kartongen och blisterförpackningen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är apixaban. Varje tablett innehåller 5 mg apixaban.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: **vattenfri laktos (se avsnitt 2)**, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat (E470b).
  - Filmdragering: **laktosmonohydrat (se avsnitt 2)**, hypromellos (E464), titandioxid (E171), triacetin, röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är rosa, ovala och märkta med ”894” på en sida och ”5" på den andra sidan.

- De levereras i blister i kartonger om 14, 20, 28, 56, 60, 168 och 200 filmdragerade tabletter.
- Endosblister i kartonger om 100 x 1 filmdragerade tabletter för användning på sjukhus är också tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Patientkort: anvisningar om hantering

I förpackningen med Eliquis finns ett patientkort tillsammans med bipacksedeln alternativt kan din läkare ge dig ett liknande kort.
Detta patientinformationskort kan vara till hjälp för dig och upplyser andra läkare om att du tar Eliquis. **Du ska alltid ha med dig detta kort.**

1. Ta kortet.

2. Riv loss delen med ditt språk (detta underlättas av de perforerade kanterna)

3. Fyll i följande punkter eller be läkaren att göra det:

   - Namn:
   - Födelsedatum:
   - Indikation:
   - Dos: .....mg två gånger dagligen
   - Läkarens namn:
   - Läkarens telefonnummer:

4. Vik ihop kortet och ha det alltid med dig.

Innehavare av godkännandet för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Approved

Česká republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

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

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 A.E.
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 A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.