

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eliquis 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg apiksabaania.

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 2,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 51,4 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, pyöreä tabletti (halkaisija 5,95 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 893 ja toiselle puolelle 2½.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus.

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä, kuten aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA); ikä  $\geq 75$  vuotta; kohonnut verenpaine; diabetes mellitus; oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka  $\geq$  II).

Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy aikuispotilaille (hemodynaamisesti epävakaut keuhkoemboliapotilaat, ks. kohta 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus*

Suosittelun apiksabaaniannos on yksi 2,5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna. Aloitusannos tulee ottaa 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Lääkkeen antoon tämän aikavälin sisällä vaikuttaa, lääkärin harkinnan mukaan, hyödyt joita laskimotromboembolioiden varhaisemmalla antikoagulaatiolla mahdollisesti saadaan, sekä leikkauksen jälkeisen verenvuodon riskit.

*Potilaat, joille tehdään lonkan tekonivelleikkaus*

Suosittelun hoitoaika on 32–38 vuorokautta.

*Potilaat, joille tehdään polven tekonivelleikkaus*

Suosittelun hoitoaika on 10–14 vuorokautta.

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä

Suosittelun apiksabaaniannos on yksi 5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna.

Annoksen pienentäminen

Suosittelun apiksabaaniannos on yksi 2,5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään kaksi seuraavista ominaisuuksista: ikä  $\geq 80$  vuotta, paino  $\leq 60$  kg tai seerumin kreatiniini  $\geq 133$  mikromol/l (1,5 mg/dl).

Hoidon pitää olla pitkäkestoista.

Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy

Suosittelun apiksabaaniannos akuutin syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoidossa on 10 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta ensimmäisten 7 päivän ajan ja sitten 5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Saatavilla olevien lääketieteellisten hoitosuosittelusten mukaan hoidon lyhyt kesto (vähintään 3 kuukautta) perustuu ohimeneviin riskitekijöihin (esim. äskettäin leikkaus, trauma, immobilisaatio).

Suosittelun apiksabaaniannos syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä annostus 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa aloitetaan, kun potilasta on ensin hoidettu 6 kuukautta joko apiksabaaniannoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa tai jollakin muulla antikoagulantilla taulukon 1 mukaan (ks. myös kohta 5.1).

**Taulukko 1: Annossuositus (syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy)**

	Annostus	Enimmäisvuorokausiannos
Syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoito	10 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 päivän ajan	20 mg
	sitten 5 mg kahdesti vuorokaudessa	10 mg
Syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy, kun potilas on ensin saanut 6 kuukautta hoitoa syvään laskimotukokseen tai keuhkoemboliaan	2,5 mg kahdesti vuorokaudessa	5 mg

Hoidon kesto arvioidaan yksilöllisesti ottaen perusteellisesti huomioon hoidosta saatava hyöty ja vastaavasti hoidon aiheuttama verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

Annoksen jääminen väliin

Jos Eliquis-annos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut tabletti välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

Lääkkeen vaihtaminen

Vaihtaminen parenteraalisesti annostelluista antikoagulanteista Eliquis-valmisteeseen (ja päinvastoin) voidaan tehdä seuraavasta suunnitellusta annoksesta (ks. kohta 4.5). Näitä lääkkeitä ei saa antaa samanaikaisesti.

Vaihto K-vitamiiniantagonistista Eliquis-valmisteeseen

Kun K-vitamiiniantagonistihoidon vaihdetaan Eliquis-valmisteeseen, varfariini tai muu K-vitamiiniantagonistihoidon pitää lopettaa ja Eliquis-hoidon aloittaa, kun INR-arvo on  $< 2$ .

Vaihto Eliquis-valmisteesta K-vitamiiniantagonistiin

Kun Eliquis vaihdetaan K-vitamiiniantagonistiin, Eliquis-valmistetta pitää antaa vielä vähintään 2 päivän ajan K-vitamiiniantagonistihoidon aloittamisen jälkeen. Kun Eliquis-valmistetta ja K-vitamiiniantagonistia on annettu samanaikaisesti 2 päivän ajan, potilaan INR-arvo pitää mitata ennen seuraavaa suunniteltua Eliquis-annosta. Eliquis-valmisteen ja K-vitamiiniantagonistin samanaikaista antoa pitää jatkaa, kunnes INR-arvo on  $\geq 2$ .

#### *lääkkäät potilaat*

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy ja syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, elleivät annoksen pienentämisen perusteet täyty (ks. *Annoksen pienentäminen*, kohdan 4.2 alussa).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Seuraavat suositukset koskevat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia:

- laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy elektiivisessä lonkan tai polven tekonivelleikkauksessa, syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)
- aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joiden seerumin kreatiniiniarvo on  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) ja ikä  $\geq 80$  vuotta tai paino  $\leq 60$  kg: annoksen pienentäminen on tarpeen edellä kuvatulla tavalla. Jos muut kriteerit annoksen pienentämiseksi (ikä, paino) eivät täyty, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Seuraavat suositukset koskevat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2):

- varovaisuutta on noudatettava, silloin kun apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elektiivisessä lonkan tai polven tekonivelleikkauksessa, syvän laskimotukoksen hoitoon, keuhkoembolian hoitoon tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn
- aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, käytetään apiksabaaniannoksista pienempää eli 2,5 mg:aa kahdesti vuorokaudessa.

Apiksabaania ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 15$  ml/min, eikä dialyysipotilaille, koska näistä potilaista ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Eliquis on vasta-aiheista potilaille, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkityksellinen verenvuotoriski (ks. kohta 4.3).

Eliquis-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Eliquis-valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla,alaniiniaminotransferaasi (ALAT)/aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)  $> 2$  x ULN tai kokonaisbilirubiini  $\geq 1,5$  x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa

Eliquis-valmistetta tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Maksan toiminta on tutkittava ennen Eliquis-hoidon aloittamista.

#### Kehonpaino

Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy ja syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteivärinä: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, elleivät annoksen pienentämisen perusteet täyty (ks. *Annoksen pienentäminen*, kohdan 4.2 alussa).

#### Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

#### Potilaat, joille tehdään katetriablaatio (ei-läppäperäinen eteivärinä)

Potilaat voivat jatkaa apiksabaanin käyttöä katetriablaation aikana (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

#### Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Apiksabaanihoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteivärinä ja joille saatetaan tehdä rytminsiirto.

Jos potilasta ei ole aiemmin hoidettu antikoagulantilla, vasemman eteisen trombin poissulkemista kuvantamishjatus menetelmän avulla (esim. transesofageaalinen kaikukardiografia (TEE) tai tietokonetomografiatutkimus (TT)) on harkittava ennen rytminsiirtoa vakiintuneiden lääketieteellisten hoitosuosituksen mukaan.

Apiksabaanihoidon aloittaville potilaille apiksabaania on annettava ennen rytminsiirtoa 5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 2,5 vuorokauden ajan (5 kerta-annosta), jotta varmistetaan riittävä antikoagulaatio (ks. kohta 5.1). Jos potilaan annosta pitää pienentää, apiksabaania annetaan 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 2,5 vuorokauden ajan (5 kerta-annosta) (ks. kohdat *Annoksen pienentäminen* ja *Munuaisten vajaatoiminta* edellä).

Jos potilaalle pitää tehdä rytminsiirto ennen kuin 5 apiksabaaniannosta on ehditty antaa, annetaan 10 mg:n latausannos, minkä jälkeen annetaan 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos potilaan annosta pitää pienentää, annetaan 5 mg:n latausannos, minkä jälkeen annetaan 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohdat *Annoksen pienentäminen* ja *Munuaisten vajaatoiminta* edellä). Latausannos on annettava vähintään 2 tuntia ennen rytminsiirtoa (ks. kohta 5.1).

Kaikilta potilailta, joille tehdään rytminsiirto, on varmistettava ennen rytminsiirtoa, että potilas on ottanut apiksabaania määräyksen mukaan. Hoidon aloittamisesta ja sen kestosta päätettäessä on otettava huomioon rytminsiirtopotilaiden antikoagulanttihoitoa koskevat vakiintuneet hoitosuositukset.

#### Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteivärinä ja sepelvaltimotautikohtaus (ACS) ja/tai joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI)

On vain vähän kokemusta apiksabaanihoidosta annoksella, jota suositellaan potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteivärinä, käytettäessä apiksabaania yhdessä verihiiutaleiden toimintaa estävien aineiden kanssa potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ja/tai joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide hemostaasin saavuttamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4, 5.1).

#### Pediatriset potilaat

Eliquis-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Suun kautta.

Eliquis-tabletti on nieltävä veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjiin mahaan.

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Eliquis-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen (G5W), omenamehuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta (ks. kohta 5.2). Vaihtoehtoisesti Eliquis-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenämahaletkun kautta (ks. kohta 5.2).

Murskatut Eliquis-tabletit ovat stabiileja vedessä, G5W:ssä, omenamehussa ja omenasoseessa jopa 4 tuntia.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Kliinisesti merkittävä aktiivinen verenvuoto.
- Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkityksellinen verenvuotoriski (ks. kohta 5.2).
- Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä, esim. nykyinen tai äskettäin maha-suolikanavan haavauma; pahanlaatuiset kasvaimet, joiden vuotoriski on suuri; äskettäin aivo- tai selkäydinvaurio; äskettäin aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus; äskettäin kallonsisäinen verenvuoto; todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat; valtimo-laskimoepämuodostumat; valtimonpullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojensisäiset verisuonipoikkeavuudet.
- Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini, jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuksi, jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, dabigatraani, jne.), paitsi erityistapauksissa silloin, kun antikoagulanttihoito vaihdetaan (ks. kohta 4.2), kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai -valtimokatetri avoimena tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan eteisvärinän hoitamiseksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Verenvuotoriski

Kuten muitakin antikoagulantteja ottavia potilaita, myös apiksabaania ottavia potilaita on seurattava huolellisesti verenvuodon merkkien varalta. Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi käytettäessä apiksabaania tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski. Apiksabaanihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee voimakasta verenvuotoa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Vaikka apiksabaanihoito ei edellytä rutiinimaista altistuksen seurantaan, kalibroitu, kvantitatiivinen anti-FXa-määritys saattaa olla hyödyllinen poikkeustilanteissa, joissa apiksabaanialtistuksesta saadut tiedot auttavat hoitopäätöksen tekemistä, esim. yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä (ks. kohta 5.1).

Apiksabaanin anti-FXa-aktiivisuuden vaikutuksen kumoamiseksi on saatavilla lääkeaine.

#### Yhteisvaikutus muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi potilaalle ei saa antaa muuta samanaikaista antikoagulanttihoitoa (ks. kohta 4.3).

Apiksabaanin samanaikainen käyttö verihutaleiden toimintaa estävien aineiden kanssa suurentaa vuotoriskiä (ks. kohta 4.5).

Apiksabaania pitää antaa varoen samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kuten asetyylisalisyylihapon (ASA), kanssa.

Muiden trombosyyttiaggregaation estäjien ja apiksabaanin samanaikaista käyttöä leikkauksen jälkeen ei suositella (ks. kohta 4.5).

Ennen kuin apiksabaania annetaan potilaille, joilla on eteisvärinä ja sairauksia, jotka vaativat hoitoa yhdellä tai kahdella verihutiuleiden toimintaa estävällä aineella, samanaikaisen hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit on arvioitava tarkoin.

Eteisvärinäpotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa samanaikaisesti käytetty ASA suurensi apiksabaaniin liittyvän merkittävän verenvuodon riskin 1,8 prosentista 3,4 prosenttiin vuodessa ja varfariiniin liittyvän vuotoriskin 2,7 prosentista 4,6 prosenttiin vuodessa. Tässä tutkimuksessa käytettiin kahta verihutiuleiden toimintaa estävää lääkevalmistetta samanaikaisesti vain vähän (2,1 %) (ks. kohta 5.1).

Kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus ja/tai joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, ja joille oli suunniteltu 6 kuukauden hoitajakso P2Y12:n estäjällä, joko ASAn kanssa tai ilman ASAA, ja suun kautta otettavalla antikoagulantilla (joko apiksabaani tai K-vitamiiniantagonisti). ASAn samanaikainen käyttö lisäsi merkittävän verenvuodon (ISTH-arviointitaulukko, International Society on Thrombosis and Hemostasis) tai kliinisesti relevantin ei-merkittävän verenvuodon riskiä apiksabaanilla hoidetuilla potilailla 16,4 %:sta 33,1 %:iin vuodessa (ks. kohta 5.1).

Kliinisessä tutkimuksessa annettiin ASAA tai sen ja klopidoogreelin yhdistelmää suuren riskin sepelvaltimotautikohtauspotilaille, joilla ei ollut eteisvärinää mutta joilla oli useita samanaikaisia sydän- ja muita sairauksia. Tulosten mukaan vuototaipumus (ISTH-arviointitaulukko) suureni merkittävästi apiksabaania saaneilla potilailla (5,13 %/v) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (2,04 %/v).

#### Trombolyyttisten aineiden käyttö akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa

Trombolyyttisten aineiden käytöstä akuutin iskeemisen aivohalvauksen saaneiden apiksabaanipotilaiden hoidossa on vain hyvin vähän kokemusta (ks. kohta 4.5).

#### Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

Apiksabaanin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen tekoläppä ja mahdollisesti eteisvärinä. Siksi apiksabaanin käyttöä näille potilaille ei suositella.

#### Fosfolipidivasta-ainereaktioita sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, jotka sisältävät apiksabaania, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-ainereaktio. Erityisesti potilailla, joilla on positiivinen tulos kaikissa kolmessa testissä (lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta2-glykoproteiini I vasta-aineet), hoito suun kautta otettavilla suoravaikutteisilla antikoagulanteilla saattaa aiheuttaa uusiutuvia verisuonitukoksia useammin kuin K-vitamiinin antagonistihoito.

#### Leikkaukset ja kajoavat toimenpiteet

Apiksabaanihoito on keskeytettävä viimeistään 48 tuntia ennen sellaista elektiiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä, johon liittyvä verenvuotoriski on kohtalainen tai suuri. Näihin luetaan myös interventiot, joissa kliinisesti merkittävän vuotoriskin todennäköisyyttä ei voida poissulkea tai joissa vuotoriski ei ole hyväksyttävä.

Apiksabaanihoito on keskeytettävä viimeistään 24 tuntia ennen sellaista elektiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä, johon liittyy verenvuotoriski on pieni. Näihin luetaan myös interventiot, joissa mahdollisesti ilmenevä verenvuoto on aina vähäinen, ei ole sijainniltaan kriittinen tai on helposti hallittavissa.

Jos leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä ei voida lykätä, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta ja otettava huomioon vuotoriskin suureneminen. Vuotoriskiä on punnittava intervention kiireellisyyden suhteen.

Apiksabaanihoito on aloitettava kajoavan toimenpiteen tai kirurgisen intervention jälkeen uudestaan mahdollisimman pian, jos kliininen tilanne sen sallii ja riittävä hemostaasi on saavutettu (ks. kohdasta 4.2 rytminsiirtoa koskevat tiedot).

Apiksabaanihoitoa ei ole tarpeen keskeyttää potilailla, joille tehdään katetriablaatio eteisvärinän hoitamiseksi (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

### Hoidon tilapäinen keskeyttäminen

Potilaan tromboosiriski suurenee, jos antikoagulanttihoito (mukaan lukien apiksabaani) keskeytetään aktiivisen verenvuodon, elektiivisen leikkauksen tai kajoavan toimenpiteen vuoksi. Hoitokatkoksia on vältettävä, ja jos apiksabaaniantikoagulanttihoito on jostain syystä keskeytettävä tilapäisesti, hoito on aloitettava uudestaan mahdollisimman pian.

### Spinaali-/epiduraalipuudutus tai -punktio

Neuraksiaalisen puudutuksen (spinaali-/epiduraalipuudutus) tai spinaali-/epiduraalipunktion käyttö potilaalle, joka saa antitromboottista lääkitystä tromboembolisten komplikaatioiden ehkäisemiseksi, aiheuttaa spinaali-/epiduraalihakematooman riskin, joka voi johtaa pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Kestoepiduraalikatetrin käyttö leikkauksen jälkeen tai hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tällaisten tapahtumien riskiä.

Kestoepiduraalikatetri tai -intratekaalikatetri on poistettava vähintään 5 tuntia ennen ensimmäistä apiksabaaniannosta. Myös traumaattinen tai toistuva epiduraali- tai spinaalipunktio voi suurentaa riskiä. Potilasta on seurattava tiheästi neurologisen tilan huonontumista osoittavien merkkien ja oireiden (esim. alaraajojen puutuminen tai heikkous, suolen tai rakon toimintahäiriöt) varalta. Jos neurologisia oireita huomataan, kiireellinen diagnoosi ja hoito ovat tarpeen. Lääkärin on ennen neuraksiaalista toimenpidettä arvioitava tämän mahdollinen hyöty ja riski potilaalle, joka saa antikoagulanttihoitoa tai jolle aloitetaan antikoagulanttihoito verihyytymien estämiseksi.

Apiksabaanin käytöstä kestointratekaalikatetrin tai kestoepiduraalikatetrin kanssa ei ole kliinistä kokemusta. Silloin kun apiksabaanin käyttö on tarpeen, katetrin saa poistaa farmakokineettisten tietojen perusteella vasta vähintään 20–30 tunnin kuluttua (ts. 2 x puoliintumisaika) viimeisen apiksabaaniannoksen jälkeen. Ennen katetrin poistamista on lisäksi jätettävä vähintään yksi apiksabaaniannos väliin. Seuraava apiksabaaniannos voidaan antaa aikaisintaan 5 tunnin kuluttua katetrin poiston jälkeen. Kaikkien uusien antikoagulanttien tavoin kokemus apiksabaanin käytöstä neuraksiaaliseen salpauksen yhteydessä on vähäistä, ja siksi tällöin suositellaan äärimmäistä varovaisuutta.

### Hemodynaamisesti epävakaaat keuhkoemboliapotilaat ja potilaat, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoveritulpan poistoleikkauksen

Apiksabaania ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtoehdoksi keuhkoemboliapotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoveritulpan poistoleikkauksen, koska apiksabaanin turvallisuutta ja tehoa näissä kliinisissä tilanteissa ei ole varmistettu.

### Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä



Apiksabaanin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu syvän laskimotukoksen hoidossa, keuhkoembolian hoidossa eikä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä sellaisilla potilailla, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä.

### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Vähäiset kliiniset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista osoittavat, että näiden potilaiden plasman apiksabaanipitoisuus on suurentunut. Tämä voi suurentaa vuotoriskiä. Varovaisuutta on noudatettava silloin, kun apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elektiiivisessä lonkan tai polven tekonivelleikkauksessa, syvän laskimotukoksen hoitoon, keuhkoembolian hoitoon tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, on käytettävä apiksabaaniannoksista pienempää eli 2,5 mg:aa kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2) niille potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) tai seerumin kreatiniiniarvo  $\geq 133$  mikromol/l (1,5 mg/dl) ja ikä  $\geq 80$  vuotta tai paino  $\leq 60$  kg.

Apiksabaania ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 15$  ml/min, eikä dialyysipotilaille, koska näistä potilaista ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Iäkkäät potilaat

Verenvuotoriski saattaa suurentua iän myötä (ks. kohta 5.2).

Myös apiksabaanin ja ASAn samanaikaisessa annossa iäkkäille potilaille on oltava varovainen, koska se saattaa suurentaa verenvuotoriskiä.

### Kehonpaino

Pieni ruumiinpaino ( $< 60$  kg) saattaa suurentaa vuotoriskiä (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoimintapotilaat

Apiksabaani on vasta-aiheista potilaille, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkityksellinen verenvuotoriski (ks. kohta 4.3).

Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Varovaisuutta on noudatettava, kun Eliquis-valmistetta käytetään potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (ALAT/ASAT  $> 2 \times$  ULN) tai kokonaisbilirubiini  $\geq 1,5 \times$  ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.2). Maksan toiminta on tutkittava apiksabaanihoidon aloittamista.

### Yhteisvaikutukset sekä sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) että P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien kanssa

Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli), ja HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri). Nämä lääkevalmisteet saattavat suurentaa apiksabaanialtistuksen 2-kertaiseksi tai sitä suuremmaksi (ks. kohta 4.5), jos potilaalla on muita apiksabaanialtistusta suurentavia tekijöitä (esim. vaikea munuaisten vajaatoiminta).

## Yhteisvaikutukset sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoijien kanssa

Apiksabaanin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoijien (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsapiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma) kanssa saattaa pienentää apiksabaanialtistusta noin 50 %. Eteisvärinäpotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että apiksabaanin ja voimakkaiden sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoijien yhteiskäyttö heikensi tehoa ja suurensi verenvuotoriskiä verrattuna pelkän apiksabaanin käyttöön.

Seuraavat suositukset koskevat potilaita, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoijilla (ks. kohta 4.5):

- varovaisuutta on noudatettava, silloin kun apiksabaania käytetään laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyyn elektiiivisessä lonkan tai polven tekonivelleikkauksessa, aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn
- apiksabaania ei tule käyttää syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitoon, koska teho voi olla heikentynyt.

## Lonkkamurtuman leikkaus

Apiksabaania ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa turvallisuuden ja tehon määrittämiseksi potilaille, joille tehdään lonkkamurtuman leikkaus. Sen vuoksi apiksabaania ei suositella näille potilaille.

## Laboratoriotutkimukset

Vaikutus veren hyytymistutkimuksiin, [esim. protrombiiniaika (PT), INR ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT)] on odotetusti apiksabaanin vaikutusmekanismin mukainen. Näissä hyytymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti (ks. kohta 5.1).

## Tietoa apuaineista

Eliquis sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjän ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo suureni 2-kertaiseksi ja apiksabaanin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo suureni 1,6-kertaiseksi.

Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli, itraakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri) (ks. kohta 4.4).

Sekä CYP3A4:ää että P-gp:tä heikosti estävien vaikuttavien aineiden (esim. amiodaroni, klaritromysiini, diltiatseemi, flukonatsoli, naprokseeni, kinidiini, verapamiili) odotetaan suurentavan apiksabaanin pitoisuutta plasmassa vähäisemmässä määrin. Apiksabaanin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti sekä CYP3A4:ää että P-gp:tä heikosti estävien aineiden kanssa. Esimerkiksi diltiatseemi (360 mg kerran vuorokaudessa), jota pidetään kohtalaisena CYP3A4:n ja heikkona P-gp:n estäjänä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon

1,4-kertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 1,3-kertaiseksi. Naprokseeni (500 mg:n kerta-annos), joka on P-gp:n mutta ei CYP3A4:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi. Klaritromysiini (500 mg kahdesti vuorokaudessa), joka on P-gp:n estäjä ja voimakas CYP3A4:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,6-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvon 1,3-kertaiseksi.

#### CYP3A4:n ja P-gp:n indusioijat

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusioijan rifampisiin kanssa, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni suunnilleen 54 % ja keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo suunnilleen 42 %. Apiksabaanin samanaikainen käyttö muiden voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusioijien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma) kanssa saattaa myös pienentää apiksabaanin pitoisuutta plasmassa. Apiksabaanin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa. Sen sijaan varovaisuutta on noudatettava, silloin kun potilas saa samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailta sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusioijilla ja apiksabaania käytetään laskimotromboemolioiden (VTE) ehkäisyyn elektiiivisessä lonkan tai polven tekonivelleikkauksessa, aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn.

Apiksabaania ei suositella syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitoon potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailta sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusioijilla, koska teho voi olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

#### Antikoagulantit, trombosyyttiaggregaation estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja tulehduskipulääkkeet

Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi potilaalle ei saa antaa samanaikaisesti muita antikoagulantteja paitsi erityistapauksissa silloin, kun antikoagulanttihoito vaihdetaan, kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai -valtimokatetri avoimena tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan eteisvärinän hoitamiseksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.3).

Kun enoksapariinia (40 mg:n kerta-annos) annettiin yhdessä apiksabaanin (5 mg:n kerta-annos) kanssa, havaittiin tekijä Xa:n estämiseen kohdistuvaa additiivista vaikutusta.

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti ASAn (325 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu.

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti klopidogreelin (75 mg kerran vuorokaudessa) kanssa tai klopidogreelin (75 mg) ja ASAn (162 mg) yhdistelmän kanssa kerran vuorokaudessa tai prasugreelin (60 mg, sitten 10 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, ei vaiheen 1 tutkimuksissa havaittu merkittävää standardoidusti määritettyä vuotoajan pidentymistä eikä verihituleiden aggregaation lisääntymistä entisestään verrattuna verihituleiden toimintaa estävien aineiden antoon ilman apiksabaania. Hyytymistutkimusten (PT, INR ja APTT) tulokset vastasivat pelkän apiksabaanin hoidon vaikutuksia.

Naprokseeni (500 mg), joka on P-gp:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi. Apiksabaanilla havaittiin vastaavanlaista nousua hyytymistutkimuksissa. Muutoksia ei havaittu naprokseenin vaikutuksessa arakidonihapon indusoimaan verihituleiden aggregaatioon eikä kliinisesti merkityksellistä verenvuotoajan pidentymistä havaittu apiksabaanin ja naprokseeniin samanaikaisen annostelun jälkeen.

Näistä löydöksistä huolimatta farmakodynaaminen vaste verihituleiden toimintaa estävien aineiden ja apiksabaanin yhteisannolle voi joillakin yksilöillä olla huomattavampi. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa apiksabaania potilaille, jotka saavat samanaikaista hoitoa selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI),

tulehduskipulääkkeillä, ASAlla ja/tai P2Y12:n estäjillä, koska nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Muiden trombosyyttiaggregaation estäjien (kuten GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistien, dipyridamolin, dekstraanin tai sulfiinipyratsonin) tai trombolyyttisten aineiden samanaikaisesta annosta on vain vähän kokemusta. Koska tällaiset aineet lisäävät verenvuotoriskiä, niiden samanaikaista antoa apiksabaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

#### Muut samanaikaiset hoidot

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu, kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti atenololin tai famotidiinin kanssa. Apiksabaani 10 mg:n annostelu samanaikaisesti atenololi 100 mg:n kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi apiksabaanin farmakokinetiikkaan. Kun näitä kahta lääkevalmistetta annettiin yhdessä, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo oli 15 % pienempi ja  $C_{max}$ -arvo oli 18 % pienempi kuin silloin, kun apiksabaania annettiin yksin. 10 mg apiksabaanin anto samanaikaisesti 40 mg famotidiinin kanssa ei vaikuttanut apiksabaanin AUC- tai  $C_{max}$ -arvoihin.

#### Apiksabaanin vaikutus muihin lääkkeisiin

*In vitro* -tutkimuksissa apiksabaanin ei todettu estävän CYP1A2:n, CYP2A6:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n toimintaa ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) ja sen todettiin estävän vain heikosti CYP2C19:n toimintaa ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ), kun pitoisuudet olivat merkitsevästi suurempia kuin potilailla todetut huippupitoisuudet plasmassa. Apiksabaani ei indusoinut CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4/5:n toimintaa, kun pitoisuudet olivat korkeintaan  $20 \mu M$ . Apiksabaanin ei siksi oleteta muuttavan sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkkeiden metabolista puhdistumaa, jotka metaboloituvat näiden entsyymien välityksellä. Apiksabaani ei ole merkittävä P-gp:n estäjä.

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa, jotka on kuvattu seuraavassa, apiksabaani ei merkityksellisesti muuttanut digoksiinin, naprokseenin tai atenololin farmakokinetiikkaa.

#### *Digoksiini*

Digoksiinin AUC tai  $C_{max}$  ei muuttunut, kun apiksabaania (20 mg kerran vuorokaudessa) ja P-gp:n substraattia digoksiinia (0,25 mg kerran vuorokaudessa), annettiin samanaikaisesti. Apiksabaani ei siten estä P-gp-välitteistä substraattien kuljetusta.

#### *Naprokseeni*

Naprokseenin AUC tai  $C_{max}$  ei muuttunut, kun kerta-annos apiksabaania (10 mg) ja yleisesti käytettyä tulehduskipulääkettä, naprokseenia (500 mg), annettiin samanaikaisesti.

#### *Atenololi*

Atenololin farmakokinetiikka ei muuttunut, kun kerta-annos apiksabaania (10 mg) ja yleisesti käytettävää beetasalpaajaa atenololia (100 mg), annettiin samanaikaisesti.

#### Aktiivihiihi

Aktiivihiihien anto pienentää apiksabaanialtistusta (ks. kohta 4.9).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Apiksabaanin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi apiksabaanin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö apiksabaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet apiksabaanin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko/jätetäänkö aloittamatta apiksabaanihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa, joissa eläimiä lääkittiin apiksabaanilla, ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Eliquis-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Apiksabaanin turvallisuutta on tutkittu seitsemässä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yli 21 000 potilasta: yli 5 000 potilasta laskimotromboembolioiden ehkäisyä koskeneissa tutkimuksissa, yli 11 000 potilasta ei-läppäperäistä eteisvärinää koskeneissa tutkimuksissa ja yli 4 000 potilasta laskimotukoksen hoitoa koskeneissa tutkimuksissa. Ensin mainitut potilaat saivat apiksabaania yhteensä keskimäärin 20 päivää, toisena mainitut 1,7 vuotta ja kolmantena mainitut 221 päivää (ks. kohta 5.1).

Yleisiä haittavaikutuksia olivat verenvuoto, ruhevamma, nenäverenvuoto ja hematooma (haittavaikutusprofiili ja esiintymistiheydet käyttöaiheittain, ks. taulukko 2).

Laskimotromboembolioiden ehkäisy tutkimuksissa haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 11 %:lla niistä potilaista, jotka saivat apiksabaania 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa. Apiksabaanin käytössä ilmeneviin verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 10 %:lla potilaista apiksabaanin ja enoksapariinin vertailututkimuksissa.

Ei-läppäperäistä eteisvärinää koskeneissa tutkimuksissa apiksabaanin käytössä ilmeneviin verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 24,3 %:lla apiksabaanin ja varfariinin vertailututkimuksessa ja 9,6 %:lla apiksabaanin ja ASA:n vertailututkimuksessa. Apiksabaanin ja varfariinin vertailututkimuksessa ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteerien mukaan merkittäviä maha-suolikanavan (mukaan lukien maha-suolikanavan ylä- ja alaosan ja peräsuolen) verenvuotoja ilmeni apiksabaanin käytössä yhteensä 0,76 %:lla vuodessa. ISTH-kriteerien mukaan merkittäviä silmänsisäisiä verenvuotoja ilmeni apiksabaanin käytössä yhteensä 0,18 %:lla vuodessa.

Tutkimuksissa, jotka koskivat syvän laskimotukoksen hoitoa, keuhkoembolian hoitoa ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyä, apiksabaanin käytössä ilmeneviin verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 15,6 %:lla vuodessa apiksabaanin ja enoksapariinin/varfariinin vertailututkimuksessa ja 13,3 %:lla apiksabaanin ja lumelääkkeen vertailututkimuksessa (ks. kohta 5.1).

##### Haittavaikutukset taulukoituina

Taulukossa 2 haittavaikutukset on ryhmitelty erikseen kaikille hyväksytyille käyttöaiheille sekä elinluokittain ja seuraavasti määritellyin esiintymistiheyksittäin: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 2: Haittavaikutukset taulukoituina**

<b>Elinluokka</b>	<b>Laskimotromboemboolian ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus</b>	<b>Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä</b>	<b>Syvän laskimotukoksen ja keuhkoemboolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoemboolian uusiutumisen ehkäisy</b>
<i>Veri ja imukudos</i>			
Anemia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Trombosytopenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
Yliherkkyys, allerginen turvotus ja anafylaksia	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
Angioedeema	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
<i>Hermosto</i>			
Aivoverenvuoto <sup>†</sup>	Tuntematon	Melko harvinainen	Harvinainen
<i>Silmät</i>			
Silmän verenvuoto (mukaan lukien sidekalvon verenvuoto)	Harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
<i>Verisuonisto</i>			
Verenvuoto, hematooma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Hypotensio (myös toimenpiteeseen liittyvä hypotensio)	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Vatsaontelon sisäinen verenvuoto	Tuntematon	Melko harvinainen	Tuntematon
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			
Nenäverenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Veriyskä	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengitysteiden verenvuoto	Tuntematon	Harvinainen	Harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Vuotavat peräpukamat	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Suun verenvuoto	Tuntematon	Melko harvinainen	Yleinen
Hematoketsia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Peräsuolen verenvuoto, verenvuoto ikenistä	Harvinainen	Yleinen	Yleinen
Retroperitoneaalinen verenvuoto	Tuntematon	Harvinainen	Tuntematon
<i>Maksa ja sappi</i>			

<b>Elinluokka</b>	<b>Laskimotromboemboolian ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus</b>	<b>Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä</b>	<b>Syvän laskimotukoksen ja keuhkoemboolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoemboolian uusiutumisen ehkäisy</b>
Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen, veren alkaliinifosfataasiarvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvojen suureneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Gammaglutamyyli transferaasiarvon suureneminen	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>			
Ihottuma	Tuntematon	Melko harvinainen	Yleinen
Alopesia	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Erythema multiforme	Tuntematon	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			
Lihasten verenvuoto	Harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			
Verivirtsaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
Epänormaali emätinverenvuoto, urogenitaalinen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
Verenvuoto antopaikassa	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<i>Tutkimukset</i>			
Positiivinen tulos piilevän veren määrätyksestä	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<i>Vammat ja myrkytykset</i>			
Ruhjevamma	Yleinen	Yleinen	Yleinen

<b>Elinluokka</b>	<b>Laskimotromboemboolian ehkäisy aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus</b>	<b>Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä</b>	<b>Syvän laskimotukoksen ja keuhkoemboolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoemboolian uusiutumisen ehkäisy</b>
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (mukaan lukien toimenpiteen jälkeinen hematooma, haavan verenvuoto, verisuonen punktiokohdan hematooma ja katetrintikohdan verenvuoto), haavaerite, leikkauksiin liittyvän verenvuoto (mukaan lukien leikkauksiin liittyvän hematooma), leikkauksenaikainen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Traumasta johtuva verenvuoto	Tuntematon	Melko harvinainen	Melko harvinainen

\* Yleistynyt kutinaa ei esiintynyt CV185057-tutkimuksessa (laskimotromboemboolioiden [VTE] pitkäkestoinen ehkäisy)

† Termi "aivoverenvuoto" käsittää kaikki kallonsisäiset ja selkärangan verenvuodot (eli vuotavan aivohalvauksen tai aivokuorukan, pikkuaivojen, kammionsisäisen tai kovakalvonalaisen verenvuodon).

Apiksabaanin käyttöön saattaa liittyä suurentunut piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon aiheuttamaan anemiaan. Merkit, oireet ja vaikeusaste vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### **4.9 Yliannostus**

Apiksabaanin yliannostus saattaa johtaa suurentuneeseen verenvuotoriskiin. Jos hemorragisia komplikaatioita ilmenee, hoito on lopetettava ja vuodon syy on selvitettävä. Asianmukaisen hoidon aloittamista, esim. verenvuodon tyrehtyttäminen kirurgisesti, jääplasman siirto tai hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutuksen kumoavan lääkeaineen anto, on harkittava.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa terveille koehenkilöille suun kautta annettu apiksabaani enintään 50 mg:n annoksina päivittäin 3–7 vuorokauden ajan (25 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan tai 50 mg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan) ei aiheuttanut kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia.

Kun terveille koehenkilöille annettiin aktiivihiihtä 2 ja 6 tunnin kuluttua 20 mg:n apiksabaaniannoksesta, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni vastaavasti 50 % ja 27 % mutta  $C_{max}$ -arvo ei muuttunut mitenkään. Yksinään annetun apiksabaanin keskimääräinen puoliintumisaika lyheni 13,4 tunnista 5,3 tuntiin, kun aktiivihiihtä annettiin 2 tunnin kuluttua, ja 4,9 tuntiin, kun aktiivihiihtä annettiin 6 tunnin kuluttua apiksabaaniannoksesta. Aktiivihiihtä antamisesta voi siis olla hyötyä apiksabaanin yliannostuksessa tai tahattomassa nauttimisessa.



Tilanteisiin, joissa antikoagulaatio on kumottava hengenvaarallisen tai hallitsemattoman verenvuodon takia, on saatavilla hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutusta kumoava lääkeaine (ks. kohta 4.4). Myös protrombiinikompleksikonsentraattien (PCC) tai rekombinantti tekijä VIIa:n antoa voidaan harkita. Muutokset trombiinin muodostusta määrittäneessä kokeessa osoittivat apiksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten kumoutumisen alkavan infuusion lopussa ja palautuvan lähtötasolle 4 tunnin kuluessa siitä, kun 30 minuuttia kestänyt neljän hyytymistekijän PCC-infuusio oli aloitettu terveille koehenkilöille. Kliinistä kokemusta ei kuitenkaan ole neljän hyytymistekijän PCC-valmisteiden käytöstä verenvuodon tyrehtyttämiseen sellaisilla henkilöillä, jotka ovat saaneet apiksabaania. Toistaiseksi ei ole kokemusta rekombinantti tekijä VIIa:n käytöstä apiksabaania saavilla henkilöillä. Rekombinantti tekijä VIIa:n uudelleenantoa voidaan harkita ja annosta muuttaa verenvuodon korjaantumisen perusteella.

Vaikeissa verenvuodoissa on harkittava veren hyytymisen asiantuntijan konsultointia, jos tällainen asiantuntija on paikallisesti saatavilla.

Kun loppuvaiheen munuaissairautta (end-stage renal disease, ESRD) sairastaneille tutkittaville annettiin 5 mg apiksabaania kerta-annoksena suun kautta, hemodialyysi pienensi apiksabaanin AUC-arvoa 14 %. Siksi hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas keino hoitaa apiksabaanin yliannostusta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet, suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät, ATC-koodi: B01AF02

#### Vaikutusmekanismi

Apiksabaani on voimakas, suun kautta annosteltava, palautuvasti sitoutuva ja erittäin selektiivinen hyytymistekijä Xa:n suora estäjä. Se ei tarvitse antitrombiini III:a tuottaakseen antitromboottista vaikutusta. Apiksabaani estää vapaata ja hyytymään sitoutunutta tekijä Xa:ta ja protrombinaasin toimintaa. Apiksabaani ei vaikuta suoraan verihiutaleiden aggregaatioon, mutta estää epäsuorasti trombiinin aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota. Estämällä tekijä Xa:ta apiksabaani estää trombiinin muodostumisen ja trombin kehittymisen. Eläimille toteutetut apiksabaanin prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet antitromboottista tehoa valtimo- ja laskimotromboosien ehkäisyssä annoksilla, joilla verenvuodon tyrehtyttämiskyky säilyi.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Apiksabaanin farmakodynaamiset vaikutukset ovat sen vaikutusmekanismin mukaiset (tekijä Xa:n estäminen). Tekijä Xa:n estämisen seurauksena apiksabaani pidentää hyytymiskokeiden tuloksia, kuten protrombiiniaikaa (PT), INR:ää ja aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT). Näissä hyytymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti. Niitä ei suositella käytettäväksi arvioitaessa apiksabaanin farmakodynaamisia vaikutuksia. Trombiinin muodostusta ihmisen plasmassa määrittäneessä kokeessa apiksabaani alensi endogeenistä trombiinipotentiaalia.

Apiksabaanilla on myös anti-FXa-aktiiviteettia, mitä osoittaa tekijä Xa:n entsyymitoiminnan väheneminen useissa kaupallisissa määrittymistesteissä; tosin tulokset eri testeistä vaihtelevat. Saatavilla olevat kliiniset tutkimustulokset koskevat vain kromogeenistä Rotachrom® Heparin -määrittystä. Anti-FXa-aktiiviteetilla on läheinen, suora lineaarinen suhde apiksabaanin pitoisuuteen plasmassa, ja aktiiviteetti on suurimmillaan silloin, kun saavutetaan apiksabaanin huippupitoisuus plasmassa. Apiksabaanin pitoisuudella plasmassa ja anti-FXa-aktiivisuudella on suurin piirtein lineaarinen suhde laajalla apiksabaanin annoskirjolla.

Taulukossa 3 alla on kummallekin käyttöaiheelle arvioitu vakaan tilan altistus ja anti-FXa-aktiiviteetti. Kun apiksabaania annetaan lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen laskimotromboembolioiden ehkäisemiseksi, ”peak-to-trough”-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,6-kertaista. Kun apiksabaania annetaan ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisemiseksi, ”peak-to-trough”-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,7-kertaista. Kun apiksabaania annetaan syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitamiseksi ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisemiseksi, ”peak-to-trough”-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 2,2-kertaista.

**Taulukko 3: Arvioitu vakaan tilan apiksabaanialtistus ja anti-Xa-aktiiviteetti**

	<b>Apiksabaani C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apiksabaani C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apiksabaani anti- Xa-aktiiviteetti enint. (IU/ml)</b>	<b>Apiksabaani anti- Xa-aktiiviteetti vähint. (IU/ml)</b>
Mediaani [5/95 persentiili]				
<i>Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus</i>				
2,5 mg 2 x vrk	77 [41–146]	51 [23–109]	1,3 [0,67–2,4]	0,84 [0,37–1,8]
<i>Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy: ei-läppäperäinen eteisvärinä</i>				
2,5 mg 2 x vrk*	123 [69–221]	79 [34–162]	1,8 [1,0–3,3]	1,2 [0,51–2,4]
5 mg 2 x vrk	171 [91–321]	103 [41–230]	2,6 [1,4–4,8]	1,5 [0,61–3,4]
<i>Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy</i>				
2,5 mg 2 x vrk	67 [30–153]	32 [11–90]	1,0 [0,46–2,5]	0,49 [0,17–1,4]
5 mg 2 x vrk	132 [59–302]	63 [22–177]	2,1 [0,91–5,2]	1,0 [0,33–2,9]
10 mg 2 x vrk	251 [111–572]	120 [41–335]	4,2 [1,8–10,8]	1,9 [0,64–5,8]

\* Annoksen suhteen vakioitu populaatio ARISTOTLE-tutkimuksessa käytetyistä kolmesta annoksen pienentämiskriteereistä kahden perusteella.

Vaikka apiksabaanihoito ei edellytä rutiininomaista altistuksen seuranta, kalibroitu kvantitatiivinen anti-FXa-määrittäminen saattaa olla hyödyllinen poikkeustilanteissa, joissa apiksabaanialtistuksesta saadut tiedot auttavat hoitopäätöksen tekemistä, esim. yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisy: elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus*

Apiksabaanin kliininen ohjelma suunniteltiin osoittamaan apiksabaanin teho ja turvallisuus laskimotromboembolioiden (VTE) ehkäisyssä laajalla joukolla aikuispotilaita, joille tehdään elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus. Kahteen keskeiseen, kaksoissokkoutettuun, monikansalliseen tutkimukseen osallistui yhteensä 8 464 potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta (4 236 potilasta) tai 40 mg enoksapariinia kerran vuorokaudessa (4 228 potilasta). Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden joukossa oli 1 262 iältään 75-vuotiasta tai sitä vanhempaa potilasta (618 apiksabaaniryhmässä), 1 004 potilasta, joiden paino oli ≤ 60 kg (499 apiksabaaniryhmässä), 1 495 potilasta, joiden BMI oli ≥ 33 kg/m<sup>2</sup> (743 apiksabaaniryhmässä) ja 415 keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta (203 apiksabaaniryhmässä).

ADVANCE-3-tutkimukseen osallistui 5 407 potilasta, joille tehtiin elektiivinen lonkan tekonivelleikkaus ja ADVANCE-2-tutkimukseen osallistui 3 057 potilasta, joille tehtiin elektiivinen polven tekonivelleikkaus. Tutkittavat saivat joko apiksabaania 2,5 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa tai enoksapariinia 40 mg ihon alle kerran vuorokaudessa. Ensimmäinen apiksabaaniannos annettiin 12–14 tuntia leikkauksen jälkeen, kun taas enoksapariini annettiin 9–15 tuntia ennen leikkausta. Sekä apiksabaani- että enoksapariinihoitoa jatkettiin 32–38 päivän ajan ADVANCE-3-tutkimuksessa ja 10–14 päivän ajan ADVANCE-2-tutkimuksessa.

ADVANCE-3- ja ADVANCE-2-tutkimusten tutkimuspopulaatiossa (8 464 potilasta) 46 %:lla oli kohonnut verenpaine, 10 %:lla hyperlipidemia, 9 %:lla diabetes ja 8 %:lla oli sepelvaltimotauti.

Sekä lonkan että polven elektiivisen tekonivelleikkauksen yhteydessä apiksabaani osoitti enoksapariiniin verrattuna tilastollisesti suurempaa vähenemistä ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli VTE:iden kokonaismäärä/kaikki kuolemat, ja päätetapahtumassa merkittävät VTE:t, johon sisältyi proksimaalinen syvä laskimotukos (DVT), ei-fataali keuhkoembolia (PE) ja VTE:sta johtuva kuolema (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4. Keskeisistä vaiheen 3 tutkimuksista saadut tehoa kuvaavat tulokset**

Tutkimus	ADVANCE-3 (lonkka)			ADVANCE-2 (polvi)		
	Apiksabaani	Enoksapariini	p-arvo	Apiksabaani	Enoksapariini	p-arvo
Annos	2,5 mg suun	40 mg s.c.		2,5 mg	40 mg s.c.	
Hoidon kesto	kautta 2 x vrk 35 ± 3 d	1 x vrk 35 ± 3 d		suun kautta 2 x vrk 12 ± 2 d	1 x vrk 12 ± 2 d	
VTE:iden kokonaismäärä/kaikista syistä johtuvat kuolemat						
Tapahtumien lukumäärä/tutkimus potilaat	27/1 949 1,39 %	74/1 917 3,86 %	< 0,0001	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	< 0,0001
Tapahtumien osuus						
Suhteellinen riski	0,36			0,62		
Luottamusväli 95 %	(0,22; 0,54)			(0,51; 0,74)		
Merkittävät VTE:t						
Tapahtumien lukumäärä/tutkimus potilaat	10/2 199 0,45 %	25/2 195 1,14 %	0,0107	13/1 195 1,09 %	26/1 199 2,17 %	0,0373
Tapahtumien osuus						
Suhteellinen riski	0,40			0,50		
Luottamusväli 95 %	(0,15; 0,80)			(0,26; 0,97)		

Turvallisuutta mittaavien päätetapahtumien (merkittävä verenvuoto, merkittävän ja kliinisesti relevantin ei-merkittävän verenvuodon yhdistelmä ja kaikki verenvuodot) osuus apiksabaania 2,5 mg saaneilla potilailla oli samansuuruinen verrattuna enoksapariinia 40 mg saaneisiin potilaisiin (ks. taulukko 5). Kaikkiin verenvuotokriteereihin sisältyi leikkauskohdan verenvuoto.

**Taulukko 5. Keskeisistä vaiheen 3 tutkimuksista saadut verenvuototulokset\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksabaani 2,5 mg suun kautta 2 x vrk 35 ± 3 d	Enoksapariini 40 mg s.c. 1 x vrk 35 ± 3 d	Apiksabaani 2,5 mg suun kautta 2 x vrk 12 ± 2 d	Enoksapariini 40 mg s.c. 1 x vrk 12 ± 2 d
Kaikki hoidetut	n = 2 673	n = 2 659	n = 1 501	n = 1 508
<b>Hoitojakso<sup>1</sup></b>				
Merkittävät	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Kuolemaan johtaneet	0	0	0	0
Merkittävät + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Kaikki	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
<b>Leikkauksen jälkeinen hoitojakso<sup>2</sup></b>				
Vakavat	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Kuolemaan johtaneet	0	0	0	0
Merkittävät + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Kaikki	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

\*Kaikkiin verenvuotokriteereihin sisältyi leikkauskohdan verenvuoto.

<sup>1</sup> Mukaan lukien tapahtumat ensimmäisen enoksapariiniannoksen jälkeen (leikkausta edeltävä)

<sup>2</sup> Mukaan lukien tapahtumat ensimmäisen apiksabaaniannoksen jälkeen (leikkauksen jälkeen)

Vaiheiden 2 ja 3 elektiiivisissä lonkan ja polven tekonivelleikkauksissa verenvuodon, anemian ja transaminaasiarvojen (esim. ALAT) poikkeamien kokonaisilmaantuvuudet olivat lukumääräisesti pienempiä apiksabaaniryhmässä kuin enoksapariiniryhmässä.

Polven tekonivelleikkaustutkimuksessa apiksabaaniryhmässä todettiin suunnitellun hoitojakson aikana 4 keuhkoemboliatapausta (PE), enoksapariiniryhmässä ei yhtään. Syytä tälle suuremmalle PE-tapausten lukumäärälle ei tiedetä.

#### Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä

Kliiniseen tutkimusohjelmaan (ARISTOTLE: apiksabaani vs. varfariini; AVERROES: apiksabaani vs. ASA) satunnaistettiin yhteensä 23 799 potilasta, joista 11 927 sai apiksabaania. Tutkimusohjelman tavoitteena oli osoittaa apiksabaanin teho ja turvallisuus aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi muu riskitekijä, esim.

- aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)
- ikä ≥ 75 vuotta
- kohonnut verenpaine
- diabetes mellitus
- oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka ≥ II).

#### ARISTOTLE-tutkimus

ARISTOTLE-tutkimuksessa yhteensä 18 201 potilasta satunnaistettiin saamaan kaksoissokkoutetusti joko 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa (tai 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa valikoiduilla potilailla [4,7 %], ks. kohta 4.2) tai varfariinia (INR:n tavoitetaso 2,0–3,0). Potilaat saivat tutkittavaa vaikuttavaa ainetta keskimäärin 20 kuukautta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,1 vuotta, keskimääräinen CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä 2,1, ja 18,9 %:lla potilaista oli ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.

Apiksabaani oli tässä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin varfariini ensisijaisen päätetapahtuman eli (vuotavan tai iskeemisen) aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyn, suhteen (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6: Tehotulokset eteisvärinäpotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b> n = 9 120 n (%/v)	<b>Varfariini</b> n = 9 081 n (%/v)	<b>Riskitehyyssuhde</b> (95 % CI)	<b>p-arvo</b>
Aivohalvaus tai systeeminen embolia	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Aivohalvaus				
Iskeeminen tai määrittämätön	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Vuotava	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Systeeminen embolia	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Varfariinihoitoon satunnaistettujen potilaiden prosenttiluku (mediaani), joka kertoo vuoden ajalta tavoitetasolla (INR 2–3) pysytyn ajan prosentteina (time in therapeutic range, TTR), oli 66 %.

Apiksabaanin osoitettiin vähentävän aivohalvauksia ja systeemisiä embolioita enemmän kuin varfariini kaikilla TTR-tasoilla tutkimuskeskuskohtaisesti; apiksabaanin riskitehyyssuhde oli varfariiniin verrattuna TTR:n yläkvartiilissa 0,73 (95 % CI: 0,38; 1,40).

Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat merkittävä verenvuoto ja kuolema mistä tahansa syystä johtuvat. Näitä tutkittiin ennalta määritellyn hierarkkisen tutkimusstrategian mukaisesti, jotta tyyppin I kokonaisvirhe tutkimuksessa voitiin hallita. Apiksabaani todettiin varfariinia tilastollisesti merkittävästi paremmaksi myös molempien tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien (merkittävä verenvuoto ja kuolema mistä tahansa syystä) suhteen (taulukko 7). INR-seurannan paranemisen myötä apiksabaanihoidolla havaitut hyödyt mistä tahansa syystä johtuvien kuolemien suhteen vähenevät varfariiniin verrattuna.

**Taulukko 7: Toissijaiset päätetapahtumat eteisvärinäpotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b> n = 9 088 n (%/v)	<b>Varfariini</b> n = 9 052 n (%/v)	<b>Riskitehyyssuhde</b> (95 % CI)	<b>p-arvo</b>
<b>Verenvuoto</b>				
Merkittävä*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Kuolemaan johtanut	10 (0,06)	37 (0,24)		
Kallonsisäin en	52 (0,33)	122 (0,80)		
Merkittävä + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Kaikki	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
<b>Muut päätetapahtumat</b>				
Kuolema mistä tahansa syystä	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Sydäninfarkti	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

\*Merkittävä verenvuoto ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteereillä määriteltynä

Haittavaikutusten vuoksi ARISTOTLE-tutkimukseen osallistumisensa keskeytti yhteensä 1,8 % apiksabaania saaneista ja 2,6 % varfariinia saaneista.

Tehoa koskeneet tulokset olivat ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä, ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminnan tila, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, diabetes) yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation ensisijaisten tehotulosten kanssa.

ISTH-kriteerien mukaan merkittävien maha-suolikanavan (mukaan lukien maha-suolikanavan yläosan, maha-suolikanavan alaosan ja peräsuolen) verenvuotojen ilmaantuvuus oli apiksabaaniryhmässä 0,76 %/v ja varfariiniryhmässä 0,86 %/v.

Merkittäviä verenvuotoja koskeneet tulokset olivat ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä, ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminnan tila, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, diabetes) yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation ensisijaisten tulosten kanssa.

#### AVERROES-tutkimus

AVERROES-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 5 598 potilasta, joille K-vitamiiniantagonistihoidon ei tutkimuksen arvion mukaan sopinut, saamaan joko 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa (tai 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa valikoiduille potilaille [6,4 %], ks. kohta 4.2) tai ASAa. ASAa annettiin kerran vuorokaudessa tutkijan harkinnan mukaan joko 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) tai 324 mg (6,6 %). Potilaat saivat tutkittavaa vaikuttavaa ainetta keskimäärin 14 kuukautta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,9 vuotta ja keskimääräinen CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä 2,0. Potilaista 13,6 %:lla oli ollut joskus aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.

Tässä tutkimuksessa potilasta pidettiin tavallisesti soveltumattomana K-vitamiiniantagonistihoidon mm. silloin, jos hän ei kyennyt saavuttamaan/ei todennäköisesti saavuttaisi INR:n tavoitetasoa (42,6 %); hän kieltäytyi K-vitamiiniantagonistihoidosta (37,4 %); CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä oli 1 eikä lääkäri suositellut K-vitamiiniantagonistihoidoa (21,3 %); potilaan ei luotettu noudattavan K-vitamiiniantagonistihoidon ohjeiden mukaisesti (15,0 %); ja potilasta oli vaikeaa/olisi odotettavasti vaikeaa tavoittaa kiireellisissä annosmuutoksissa (11,7 %).

AVERROES-tutkimus lopetettiin riippumattoman seurantarivien (Independent Data Monitoring Committee) suosituksesta ennakkoisesti, koska saatiin selvä näyttö aivohalvausten ja systeemisten embolioiden vähenemisestä ja hyväksyttävästä turvallisuusprofiilista.

Haittavaikutusten vuoksi AVERROES-tutkimukseen osallistumisensa keskeytti yhteensä 1,5 % apiksabaania saaneista ja 1,3 % ASAa saaneista.

Tässä tutkimuksessa apiksabaani oli ASAa tilastollisesti merkitsevästi parempi ensisijaisen päätapahtuman suhteen eli (vuotavan, iskeemisen tai määrittämättömän) aivohalvauksen tai systeemisen embolian ehkäisyssä (ks. taulukko 8).

#### **Taulukko 8: Tärkeimmät tehotulokset eteisvärinäpotilaiden hoidossa AVERROES-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b> n = 2 807 n (%/v)	<b>ASA</b> n = 2 791 n (%/v)	<b>Riskitiheysuhde</b> (95 % CI)	<b>p-arvo</b>
Aivohalvaus tai systeeminen embolia*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Aivohalvaus				
Iskeeminen tai määrittämätön	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Vuotava	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Systeeminen embolia	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Aivohalvaus, systeeminen embolia, sydäninfarkti tai verisuoniperäinen kuolema*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Sydäninfarkti	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Verisuoniperäinen kuolema	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Kuolema mistä tahansa syystä†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\*Arvioitu perättäisillä testeillä tyyppin I kokonaisvirheen hallitsemiseksi tutkimuksessa

†Toissijainen päätapahtuma

Apiksabaani- ja ASA-ryhmät eivät eronneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuuden suhteen (ks. taulukko 9).

**Taulukko 9: Eteisvärinäpotilaiden vuototapahtumat AVERROES-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b> n = 2 798 n (%/v)	<b>ASA</b> n = 2 780 n (%/v)	<b>Riskitiheysuhde</b> (95 % CI)	<b>p-arvo</b>
Merkittävä*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Kuolemaan johtanut	5 (0,16)	5 (0,16)		
Kallonsisäinen	11 (0,34)	11 (0,35)		
Merkittävä + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Kaikki	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\*Merkittävä verenvuoto ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteereillä määriteltynä

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus ja/tai joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide

AUGUSTUS on avoin, satunnaistettu, kontrolloitu, 2 x 2 faktoriaalisen asetelman tutkimus, johon otettiin 4614 potilasta, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus (43 %) ja/tai joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (56 %). Kaikki potilaat saivat taustahoitoa P2Y12:n estäjällä (klopidogreeli: 90,3 %), joka oli määrätty paikallisen standardihoidon mukaan.

Potilaat satunnaistettiin enintään 14 vuorokauden kuluessa sepelvaltimotautikohtauksesta ja/tai perkutaanisesta sepelvaltimotoimenpiteestä saamaan joko apiksabaania annoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa (2,5 mg kahdesti vuorokaudessa, jos kaksi tai useampi kriteeriä annoksen pienentämiseen täytyi; 10 % sai pienempää annosta) tai K-vitamiiniantagonistia sekä joko ASAA (81 mg kerran vuorokaudessa) tai lumelääkettä. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,9 vuotta, ja satunnaistetuista potilaista 94 %:lla oli CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-pisteitä > 2 ja 47 %:lla oli HAS-BLED-pisteitä > 3. K-vitamiiniantagonistihoidon satunnaistetuilla potilailla TTR-osuus (time in therapeutic range) (INR 2–3) oli 56 %, 32 % ajasta oli alle TTR:n ja 12 % yli TTR:n.

AUGUSTUS-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida turvallisuutta, ja sen ensisijainen päätetapahtuma oli ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto. Apiksabaanin ja K-vitamiiniantagonistin vertailussa turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma – ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto kuukauden 6 kohdalla – ilmeni 241 potilaalla (10,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 332 potilaalla (14,7 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä (riskitiheysuhde = 0,69, 95 %:n luottamusväli: 0,58, 0,82; 2-suuntainen p < 0,0001 koskien vertailukelpoisuutta (non-inferiority) ja p < 0,0001 koskien paremmuutta (superiority)). K-vitamiiniantagonistin kohdalla lisäanalyysit, joissa käytettiin TTR:n mukaisia alaryhmiä, osoittivat että suurin osuus verenvuodoista liittyi TTR:n alimpaan neljännekseen. Verenvuoto-osuus oli samansuuntainen apiksabaanin ja TTR:n ylimmän neljänneksen välillä.

ASAn ja lumelääkkeen vertailussa turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma – ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto kuukauden 6 kohdalla – ilmeni 367 potilaalla (16,1 %:lla) ASA-ryhmässä ja 204 potilaalla (9,0%:lla) lumelääkeryhmässä (riskitiheysuhde = 1,88, 95 %:n luottamusväli: 1,58, 2,23; 2-suuntainen p < 0,0001).

Tarkemmin ilmaistuna apiksabaanilla hoidetuilla potilailla ilmeni merkittävää verenvuotoa tai kliinisesti relevanttia ei-merkittävää verenvuotoa 157:llä potilaalla (13,7 %:lla) ASA-ryhmässä ja 84:llä potilaalla (7,4 %:lla) lumelääkeryhmässä. K-vitamiiniantagonistilla hoidetuilla potilailla ilmeni merkittävää verenvuotoa tai kliinisesti relevanttia ei-merkittävää verenvuotoa 208:lla potilaalla (18,5 %:lla) ASA-ryhmässä ja 122:lla potilaalla (10,8 %:lla) lumelääkeryhmässä.

Tutkimuksen toissijaisena tavoitteena arvioitiin hoidon muita vaikutuksia yhdistetyillä päätetapahtumilla.

Apiksabaanin ja K-vitamiiniantagonistin vertailussa kuoleman tai sairaalahoidon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 541 potilaalla (23,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 632 potilaalla (27,4 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti, stentitromboosi tai äkillinen revaskularisaatio) yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 170 potilaalla (7,4 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 182 potilaalla (7,9 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä.

ASAn ja lumelääkkeen vertailussa kuoleman tai sairaalahoidon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 604 potilaalla (26,2 %:lla) ASA-ryhmässä ja 569 potilaalla (24,7 %:lla) lumelääkeryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti, stentitromboosi tai äkillinen revaskularisaatio) yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 163 potilaalla (7,1 %:lla) ASA-ryhmässä ja 189 potilaalla (8,2 %:lla) lumelääkeryhmässä.

#### Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Avoimeen EMANATE-monikeskustutkimukseen osallistui 1500 potilasta, joita ei ollut joko aiemmin hoidettu suun kautta otettavilla antikoagulanteilla tai joita oli hoidettu etukäteen alle 48 tunnin ajan ja jotka olivat menossa rytminsiirtoon ei-läppäperäisen eteisvärinän takia. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan apiksabaania tai hepariinia ja/tai K-vitamiiniantagonistia sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisemiseksi. Potilaille tehtiin sähköinen ja/tai lääkkeellinen rytminsiirto, kun he olivat saaneet vähintään 5 annosta apiksabaania annostuksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa (tai 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa, jos annosta piti pienentää (ks. kohta 4.2)), tai vähintään 2 tunnin päästä 10 mg:n latausannoksesta (tai 5 mg:n latausannoksesta, jos annosta piti pienentää (ks. kohta 4.2)), jos rytminsiirto piti tehdä aiemmin. Apiksabaaniryhmässä 342 potilasta sai latausannoksen (331 potilasta sai 10 mg:n annoksen ja 11 potilasta sai 5 mg:n annoksen).

Apiksabaaniryhmässä (n = 753) ei todettu yhtään aivohalvausta (0 %), ja hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä aivohalvauksia todettiin 6 (0,80 %) (n = 747; riskisuhde 0,00, 95 %:n luottamusväli 0,00, 0,64). Apiksabaaniryhmässä kuolemantapauksia (kuolema mistä tahansa syystä) oli 2 (0,27 %), ja 1 kuolemantapaus (0,13 %) hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä. Systemistä emboliaa ei raportoitu ollenkaan.

3 potilaalla apiksabaaniryhmässä (0,41 %) ilmeni merkittäviä verenvuotoja ja 11 potilaalla (1,50 %) kliinisesti relevantteja ei-merkittäviä (CRNM) verenvuotoja, kun taas hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä vastaavat luvut olivat 6 (0,83 %) ja 13 (1,80 %).

Tässä eksploratiivisessa tutkimuksessa hoidon tehokkuus ja turvallisuus olivat vastaavat apiksabaani- ja hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä rytminsiirron yhteydessä.

#### Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy

Kliinisen tutkimusohjelman (AMPLIFY: apiksabaani vs. enoksapariini/varfariini, AMPLIFY-EXT: apiksabaani vs. lumelääke) tarkoituksena oli osoittaa, että apiksabaani on tehokas ja turvallinen syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian hoidossa (AMPLIFY) ja pitkäkestoisempaan hoitoon syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä, sitten kun potilas on ensin saanut 6–12 kuukautta antikoagulanttihoitoa syvään laskimotukokseen ja/tai keuhkoemboliaan (AMPLIFY-EXT). Nämä molemmat olivat satunnaistettuja, kansainvälisiä kaksoissokkotutkimuksia, joissa käytettiin rinnakkaisryhmiä ja joihin osallistuneilla potilailla oli oireinen proksimaalinen syvä laskimotukos tai oireinen keuhkoembolia. Riippumaton, sokkoutettu seurantar ryhmä arvioi kaikki tärkeimmät turvallisuuden ja tehon päätetapahtumat.

#### AMPLIFY-tutkimus

AMPLIFY-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 5 395 potilasta saamaan ensin 10 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta 7 päivän ajan ja sitten 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta 6 kuukauden ajan tai enoksapariinia 1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ihon alle vähintään 5 päivän ajan (kunnes INR  $\geq$  2) ja varfariinia (INR-tavoitetaso 2,0–3,0) suun kautta 6 kuukauden ajan.



Satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen ikä oli 56,9 vuotta, ja 89,8 %:lla ilmeni provosoimattomia laskimotromboemboliatapahtumia.

Varfariinihoitoon satunnaistettujen potilaiden prosenttiluku (mediaani), joka kertoo vuoden ajalta tavoitetasolla (INR 2,0–3,0) pysytyn ajan prosentteina (time in therapeutic range, TTR), oli 60,9. Apiksabaanin osoitettiin vähentävän oireisten laskimotromboembolioiden uusiutumista tai niihin liittyviä kuolemantapauksia kaikilla TTR-tasoilla, jotka laskettiin tutkimuskeskuskohtaisesti. Tutkimuskeskuskohtaisesti lasketun TTR:n ylimmässä kvartiilissa apiksabaanin riskitiheysuhde oli enoksapariiniin/varfariiniin verrattuna 0,79 (95 % CI: 0,39; 1,61).

Tutkimus osoitti apiksabaanin vertailukelpoiseksi enoksapariiniin/varfariiniin kanssa arvioidun yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman eli oireisten laskimotromboembolioiden (kuolemaan johtamaton syvä laskimotukos tai kuolemaan johtamaton keuhkoembolia) uusiutumisen tai laskimotromboemboloihin liittyvän kuoleman suhteen (ks. taulukko 10).

**Taulukko 10: Tehotulokset AMPLIFY-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani n = 2 609 n (%)</b>	<b>Enoksapariini/varfariini n = 2 635 n (%)</b>	<b>Riskitiheysuhde (95 % CI)</b>
Laskimotromboembolia tai siihen liittyvä kuolema	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
Syvä laskimotukos	20 (0,7)	33 (1,2)	
Keuhkoembolia	27 (1,0)	23 (0,9)	
Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolema	12 (0,4)	15 (0,6)	
Laskimotromboembolia tai mistä tahansa syystä johtunut kuolema	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
Laskimotromboembolia tai sydän- ja verisuoniperäinen kuolema	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
Laskimotromboembolia, laskimotromboemboliaan liittyvä kuolema, tai merkittävä verenvuoto	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\*Vertailukelpoinen enoksapariiniin/varfariiniin kanssa (p-arvo < 0,0001)

Apiksabaanin teho laskimotromboembolian aloitushoidossa oli yhdenmukainen potilailla, joilla oli keuhkoembolia (riskitiheysuhde 0,9; 95 % CI [0,5; 1,6]) tai syvä laskimotukos (riskitiheysuhde 0,8; 95 % CI [0,5; 1,3]). Teho oli yleisesti ottaen yhdenmukainen eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, painoindeksi (BMI), munuaistoiminta, alkuperäisen keuhkoembolian laajuus, syvän laskimotukoksen sijanti ja aiempi parenteraalinen hepariinihoito.

Turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävä verenvuoto. Tutkimuksessa apiksabaani oli tilastollisesti parempi kuin enoksapariini/varfariini turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman suhteen (riskitiheysuhde 0,31, 95 % CI [0,17; 0,55], p-arvo < 0,0001) (ks. taulukko 11).

**Taulukko 11: Verenvuototulokset AMPLIFY-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani n = 2 676 n (%)</b>	<b>Enoksapariini/ varfariini n = 2 689 n (%)</b>	<b>Riskitiheysuhde (95 % CI)</b>
Merkittävä	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Merkittävä + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Vähäinen	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Kaikki	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Merkittäviä verenvuotoja ja kliinisesti relevantteja ei-merkittäviä (CRNM) verenvuotoja missä tahansa elimistössä ilmeni yleensä vähemmän apiksabaaniryhmässä kuin enoksapariini/varfariiniryhmässä. Arvioituja ISTH-kriteerien mukaan merkittäviä maha-suolikanavan verenvuotoja ilmeni 6:lla (0,2 %) apiksabaanilla hoidetulla potilaalla ja 17:llä (0,6 %) enoksapariinilla/varfariinilla hoidetulla potilaalla.

#### AMPLIFY-EXT-tutkimus

AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 2 482 potilasta saamaan joko 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta, 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta tai lumelääkettä 12 kuukauden ajan, sitten kun potilas oli ensin saanut 6–12 kuukautta antikoagulanttihoitoa. Näistä potilaista 836 (33,7 %) osallistui AMPLIFY-tutkimukseen ennen AMPLIFY-EXT-tutkimusta.

Satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen ikä oli 56,7 vuotta, ja 91,7 %:lla oli provosoimattomia laskimotromboemboliatapahtumia.

Tutkimuksessa molemmat apiksabaaniannokset olivat tilastollisesti parempia kuin lumelääke ensisijaisen päätetapahtuman eli oireisen laskimotromboembolian (kuolemaan johtamattoman syvän laskimotukoksen tai kuolemaan johtamattoman keuhkoembolian) uusiutumisen tai mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteen (ks. taulukko 12).

**Taulukko 12: Tehotulokset AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b>	<b>Apiksabaani</b>	<b>Lumelääke</b>	<b>Riskitiheysuhde (95 % CI)</b>	
	<b>2,5 mg (n = 840)</b>	<b>5,0 mg (n = 813)</b>	<b>(n = 829)</b>	<b>Apiks. 2,5 mg vs. lumelääke</b>	<b>Apiks. 5,0 mg vs. lumelääke</b>
	n (%)				
Laskimotromboembolian uusiutuminen tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
Syvä laskimotukos*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		

	Apiksabaa ni	Apiksabaa ni	Lumelääke	Riskitiheysuhde (95 % CI)	
	2,5 mg (n = 840)	5,0 mg (n = 813)	(n = 829)	Apiks. 2,5 mg vs. lumelääke	Apiks. 5,0 mg vs. lumelääke
Keuhkoembolia*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Laskimotromboemolian uusiutuminen tai siihen liittyvä kuolema	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Laskimotromboemolian uusiutuminen tai sydän- ja verisuoniperäinen kuolema	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Muu kuin kuolemaan johtava syvä laskimotukos†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Muu kuin kuolemaan johtava keuhkoembolia†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Laskimotromboemiaan liittyvä kuolema	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

\* p-arvo < 0,0001

\* Jos potilaalla oli useampia kuin yksi yhdistettyyn päätetapahtumaan vaikuttava tapahtuma, vain ensimmäinen tapahtuma ilmoitettiin (esim. jos potilaalla ilmeni syvä laskimotukos ja sen jälkeen keuhkoembolia, vain syvä laskimotukos ilmoitettiin)

† Yksittäisillä tutkittavilla saattoi ilmetä useampi kuin yksi tapahtuma, jolloin he olivat edustettuina molemmissa luokitteluissa

Apiksabaanin teho laskimotromboemolian uusiutumisen ehkäisyssä säilyi eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, BMI ja munuaistoiminta.

Turvallisuuteen liittyvä ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävä verenvuoto hoitojakson aikana. Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus tutkimuksessa ei eronnut tilastollisesti jompaakumpaa apiksabaaniannoksista saaneiden ja lumelääkettä saaneiden välillä. Seuraavien tapahtumien ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä (ks. taulukko 13): merkittävät + kliinisesti relevantit ei-merkittävät verenvuodot (CRNM), vähäiset verenvuodot ja kaikki verenvuodot.

**Taulukko 13: Verenvuototulokset AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa**

	Apiksabaan i	Apiksabaan i	Lumelääke	Riskitiheysuhde (95 % CI)	
	2,5 mg (n = 840)	5,0 mg (n = 811)	(n = 826)	Apiks. 2,5 mg vs. lumelääke	Apiks. 5,0 mg vs. lumelääke
		n (%)			
Merkittävä	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Merkittävä + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Vähäiset	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Kaikki	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Arvioituja ISTH-kriteerien mukaan merkittäviä maha-suolikanavan verenvuotoja ilmeni yhdellä (0,1 %) 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa saaneella, ei yhdelläkään 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa saaneella ja yhdellä (0,1 %) lumelääkettä saaneella potilaalla.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Eliquis-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa laskimo- ja valtimoembolioiden ja tromboosien osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Apiksabaanin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suunnilleen 50 % annoksen ollessa enintään 10 mg. Apiksabaani imeytyy nopeasti, ja sen huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3–4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Tabletinn ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta apiksabaanin AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin annoksen ollessa 10 mg. Apiksabaani voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjiin mahaan.

Apiksabaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja altistus suurenee suhteessa annokseen suun kautta otettavaan 10 mg:n annokseen saakka. Kun annos on  $\geq 25$  mg, apiksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä, mikä johtaa pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Vaihtelevuus apiksabaanialistuksen parametreissa on vähäistä tai kohtalaista, mikä näkyy potilaskohtaisessa vaihtelussa (CV %), joka oli 20 %, ja potilaiden välisessä vaihtelussa, joka oli noin 30 %.

Kun apiksabaania annettiin suun kautta 10 mg kahtena murskattuna 5 mg:n tablettina, jotka oli sekoitettu 30 ml:aan vettä, altistus oli vastaava kuin kahden suun kautta otetun kokonaisen 5 mg tabletin jälkeen. Kun apiksabaania annettiin suun kautta 10 mg kahtena murskattuna 5 mg:n tablettina omenasoseen (30 g) kanssa,  $C_{max}$ -arvo oli 21 % ja AUC-arvo 16 % pienempi kuin kahdella kokonaisena otetulla 5 mg tabletilla. Pienempää altistusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Kun murskattu 5 mg:n apiksabaanitabletti sekoitettiin 60 ml:aan G5W:tä ja annettiin nenämahaletkun kautta, altistus vastasi tuloksia muista kliinisistä tutkimuksista, joissa terveet koehenkilöt saivat 5 mg tabletin kerta-annoksena suun kautta.

Abiksabaanin ennustettava ja annoksesta riippuvainen farmakokineettinen profiili huomioon ottaen biologisesta hyötyosuudesta saatuja aiempia tutkimustuloksia voidaan soveltaa myös pienempiin abiksabaaniannoksiin.

### Jakautuminen

Ihmisellä apiksabaanista sitoutuu plasman proteiineihin suunnilleen 87 %. Jakautumistilavuus (V<sub>ss</sub>) on suunnilleen 21 litraa.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Apiksabaanilla on useita eliminaatioreittejä. Annetusta apiksabaaniannoksesta ihmisellä noin 25 % eliminoitui metaboliitteina ja suurin osa ulosteiden kautta. Apiksabaanin munuaiseryitys on suunnilleen 27 % kokonaispuhdistumasta. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin lisäksi sappieritystä ja ei-kliinisissä tutkimuksissa suoraa erittymistä suolesta.

Apiksabaanin kokonaispuhdistuma on noin 3,3 l/h ja sen puoliintumisaika on suunnilleen 12 tuntia.

Tärkeimmät biotransformaatiopaikat ovat o-demetylaatio ja hydroksylaatio 3-oksopiperidinyliosassa. Apiksabaani metaboloituu pääasiassa CYP 3A4/5:n kautta ja vähäisessä määrin CYP1A2:n, 2C8:n, 2C9:n, 2C19:n ja 2J2:n kautta. Muuttumaton apiksabaani on tärkein vaikuttavaan aineeseen liittyvä komponentti plasmassa eikä aktiivisia kiertäviä metaboliitteja ole verenkierrossa. Apiksabaani on kuljettajaproteiinien, P-gp:n ja BCRP:n (breast cancer resistance protein), substraatti.

### Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiaat) pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin nuoremmilla potilailla ja keskimääräiset AUC-arvot olivat suunnilleen 32 % suuremmat. C<sub>max</sub>-arvoissa ei ollut eroa.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut apiksabaanin huippupitoisuuksiin. Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan apiksabaanialistuksen lisääntyminen korreloi munuaistoiminnan heikentymiseen. Apiksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 16 % lievää (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min), 29 % keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja 44 % vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden kreatiniinipuhdistuma oli normaali. Munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut selvää vaikutusta plasman apiksabaanipitoisuuden ja anti-Fxa-aktiiviteetin väliseen suhteeseen.

Kun loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastaneille tutkittaville annettiin heti hemodialyysin jälkeen 5 mg apiksabaania kerta-annoksena, apiksabaanin AUC-arvo suureni 36 % verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Kun hemodialyysi aloitettiin kaksi tuntia apiksabaanin 5 mg:n kerta-annoksen annostelun jälkeen, ESRD-potilaiden apiksabaanin AUC-arvo pieneni 14 %. Tämä vastaa apiksabaanin puhdistumaa 18 ml/min dialyysissa. Siksi hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas keino hoitaa apiksabaanin yliannostusta.

### Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa 8 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child-Pugh-luokka A: 5 pistettä [n = 6] ja 6 pistettä [n = 2]) ja 8 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child-Pugh-luokka B: 7 pistettä [n = 6] ja 8 pistettä [n = 2]) potilasta verrattiin 16 terveeseen koehenkilöön, apiksabaanin 5 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikka tai farmakodynamiikka ei muuttunut maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä. Muutokset anti-Fxa-aktiiviteetissa ja INR-arvoissa olivat verrannolliset lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä koehenkilöillä.

### Sukupuoli

Apiksabaanialtistus oli naisilla suunnilleen 18 % suurempi kuin miehillä.

#### Etninen alkuperä ja rotu

Vaiheen 1 tutkimustulokset eivät osoittaneet selviä eroja apiksabaanin farmakokinetiikassa valkoihoisten/kaukaasialaisten, aasialaisten ja mustien/afroamerikkalaisisten tutkittavien välillä. Populaatiofarmakokineettisen analyysin löydökset potilailla, jotka saivat apiksabaania, olivat yleensä yhdenmukaiset vaiheen 1 tutkimustulosten kanssa.

#### Kehonpaino

Kun apiksabaanialtistusta verrattiin henkilöihin, joiden paino oli 65–85 kg, todettiin, että painon ollessa yli 120 kg altistus oli suunnilleen 30 % pienempi ja painon ollessa alle 50 kg altistus oli suunnilleen 30 % suurempi.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Plasman apiksabaanipitoisuuden ja useiden farmakodynaamisten päätemuuttujien (anti-Fxa-aktiivisuus, INR, PT, APTT) välistä farmakokineettistä/farmakodynaamista (PK/PD) suhdetta on arvioitu useiden eri annosten (0,5–50 mg) annon jälkeen. Lineaarinen leikkauspistemalli kuvasi plasmassa todetun apiksabaanipitoisuuden ja anti-Fxa-aktiivisuuden välistä suhdetta parhaiten. PK/PD-analyysien tulokset olivat yhdenmukaiset terveillä henkilöillä saatujen tietojen kanssa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta, fertilitettä, alkion-/sikiönkehitystä ja nuoriin eläimiin kohdistuvaa toksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan annon toksisuustutkimuksissa havaitut päävaikutukset liittyivät apiksabaanin farmakodynaamiseen vaikutukseen, joka kohdistuu verenhiyytymisparametreihin. Verenvuotoalttiuden suureneminen todettiin näissä toksisuustutkimuksissa vähäiseksi tai sitä ei todettu lainkaan. Koska tämä tulos saattaa kuitenkin johtua siitä, etteivät ei-kliinisissä tutkimuksissa käytettävät eläinlajit ole tälle vaikutukselle yhtä herkkiä kuin ihminen, tulosta on tulkittava varoen suhteessa ihmiseen.

Rotan maidossa todettiin korkea maidon ja emon plasman pitoisuuksien välinen suhde ( $C_{max}$  oli suunnilleen 8, AUC suunnilleen 30), mikä saattoi johtua aktiivisesta kuljetuksesta rintamaitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosi  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Kroskarmelloosinatrium  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini  
Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus. Yhdessä pahvikotelossa on 10, 20, 60, 168 tai 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoitu Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus, johon on yksittäispakattu 60 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. toukokuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. tammikuuta 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eliquis 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg apiksabaania.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 102,9 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunainen, soikea tabletti (9,73 mm x 5,16 mm) , jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 894 ja toiselle puolelle 5.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä, kuten aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA); ikä  $\geq 75$  vuotta; kohonnut verenpaine; diabetes mellitus; oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka  $\geq$  II).

Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy aikuispotilaille (hemodynaamisesti epävakaat keuhkoemboliapotilaat, ks. kohta 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä

Suositteltu apiksabaaniannos on yksi 5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna.

#### Annoksen pienentäminen

Suositteltu apiksabaaniannos on yksi 2,5 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään kaksi seuraavista ominaisuuksista: ikä  $\geq 80$  vuotta, paino  $\leq 60$  kg tai seerumin kreatiniini  $\geq 133$  mikromol/l (1,5 mg/dl).

Hoidon pitää olla pitkäkestoista.

#### Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy

Suositteltu apiksabaaniannos akuutin syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoidossa on 10 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta ensimmäisten 7 päivän ajan ja sitten 5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Saatavilla olevien lääketieteellisten hoitosuosistusten mukaan hoidon lyhyt kesto

(vähintään 3 kuukautta) perustuu ohimeneviin riskitekijöihin (esim. äskettäinen leikkaus, trauma, immobilisaatio).

Suositeltu apiksabaaniannos syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä annostus 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa aloitetaan, kun potilasta on ensin hoidettu 6 kuukautta joko apiksabaaniannoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa tai jollakin muulla antikoagulantilla taulukon 1 mukaan (ks. myös kohta 5.1).

**Taulukko 1: Annossuositus (syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy)**

	Annostus	Enimmäisvuorokausiannos
Syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoito	10 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 päivän ajan	20 mg
	sitten 5 mg kahdesti vuorokaudessa	10 mg
Syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy, kun potilas on ensin saanut 6 kuukautta hoitoa syvään laskimotukokseen tai keuhkoemboliaan	2,5 mg kahdesti vuorokaudessa	5 mg

Hoidon kesto arvioidaan yksilöllisesti ottaen perusteellisesti huomioon hoidosta saatava hyöty ja vastaavasti hoidon aiheuttama verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

#### Annoksen jääminen väliin

Jos Eliquis-annos unohtuu, potilaan pitää ottaa unohtunut tabletti välittömästi ja jatkaa sitten tablettien ottamista kahdesti vuorokaudessa kuten aikaisemmin.

#### Lääkkeen vaihtaminen

Vaihtaminen parenteraalisesti annostelluista antikoagulanteista Eliquis-valmisteeseen (ja päinvastoin) voidaan tehdä seuraavasta suunnitellusta annoksesta (ks. kohta 4.5). Näitä lääkkeitä ei saa antaa samanaikaisesti.

#### *Vaihto K-vitamiiniantagonistista Eliquis-valmisteeseen*

Kun K-vitamiiniantagonistihoito vaihdetaan Eliquis-valmisteeseen, varfariini tai muu K-vitamiiniantagonistihoito pitää lopettaa ja Eliquis-hoito aloittaa, kun INR-arvo on < 2.

#### *Vaihto Eliquis-valmisteesta K-vitamiiniantagonistiin*

Kun Eliquis vaihdetaan K-vitamiiniantagonistiin, Eliquis-valmistetta pitää antaa vielä vähintään 2 päivän ajan K-vitamiiniantagonistihoidon aloittamisen jälkeen. Kun Eliquis-valmistetta ja K-vitamiiniantagonistia on annettu samanaikaisesti 2 päivän ajan, potilaan INR-arvo pitää mitata ennen seuraavaa suunniteltua Eliquis-annosta. Eliquis-valmisteen ja K-vitamiiniantagonistin samanaikaista antoa pitää jatkaa, kunnes INR-arvo on  $\geq 2$ .

#### lääkkäät potilaat

Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, elleivät annoksen pienentämisen perusteet täyty (ks. *Annoksen pienentäminen*, kohdan 4.2 alussa).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Seuraavat suositukset koskevat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia:

- syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)
- aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joiden seerumin kreatiniiniarvo on  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) ja ikä  $\geq 80$  vuotta tai paino  $\leq 60$  kg: annoksen pienentäminen on tarpeen edellä kuvatulla tavalla. Jos muut kriteerit annoksen pienentämiseksi (ikä, paino) eivät täyty, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Seuraavat suositukset koskevat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2):

- varovaisuutta on noudatettava silloin, kun apiksabaania käytetään syvän laskimotukoksen hoitoon, keuhkoembolian hoitoon tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn
- aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, käytetään apiksabaaniannoksista pienempää eli 2,5 mg:aa kahdesti vuorokaudessa.

Apiksabaania ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 15$  ml/min, eikä dialyysipotilaille, koska näistä potilaista ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Eliquis on vasta-aiheista potilaille, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkityksellinen verenvuotoriski (ks. kohta 4.3).

Eliquis-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Eliquis-valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla, alaniiniaminotransferaasi (ALAT)/aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)  $> 2$  x ULN tai kokonaisbilirubiini  $\geq 1,5$  x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Eliquis-valmistetta tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Maksan toiminta on tutkittava ennen Eliquis-hoidon aloittamista.

#### Kehonpaino

Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, elleivät annoksen pienentämisen perusteet täyty (ks. *Annoksen pienentäminen*, kohdan 4.2 alussa).

#### Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

#### Potilaat, joille tehdään katetriablaatio (ei-läppäperäinen eteisvärinä)

Potilaat voivat jatkaa apiksabaanin käyttöä katetriablaation aikana (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

#### Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Apiksabaanihoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joille saatetaan tehdä rytminsiirto.

Jos potilasta ei ole aiemmin hoidettu antikoagulantilla, vasemman eteisen trombin poissulkemista kuvantamishojatun menetelmän avulla (esim. transesofageaalinen kaikukardiografia (TEE) tai tietokonetomografiatutkimus (TT)) on harkittava ennen rytminsiirtoa vakiintuneiden lääketieteellisten hoitosuosistusten mukaan.

Apiksabaanihoidon aloittaville potilaille apiksabaania on annettava ennen rytminsiirtoa 5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 2,5 vuorokauden ajan (5 kerta-annosta), jotta varmistetaan riittävä antikoagulaatio (ks. kohta 5.1). Jos potilaan annosta pitää pienentää, apiksabaania annetaan 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 2,5 vuorokauden ajan (5 kerta-annosta) (ks. kohdat *Annoksen pienentäminen* ja *Munuaisten vajaatoiminta* edellä).

Jos potilaalle pitää tehdä rytminsiirto ennen kuin 5 apiksabaaniannosta on ehditty antaa, annetaan 10 mg:n latausannos, minkä jälkeen annetaan 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos potilaan annosta pitää pienentää, annetaan 5 mg:n latausannos, minkä jälkeen annetaan 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohdat *Annoksen pienentäminen* ja *Munuaisten vajaatoiminta* edellä). Latausannos on annettava vähintään 2 tuntia ennen rytminsiirtoa (ks. kohta 5.1).

Kaikilta potilailta, joille tehdään rytminsiirto, on varmistettava ennen rytminsiirtoa, että potilas on ottanut apiksabaania määräyksen mukaan. Hoidon aloittamisesta ja sen kestosta päätettäessä on otettava huomioon rytminsiirtopotilaiden antikoagulanttihoitoa koskevat vakiintuneet hoitosuositukset.

#### Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus (ACS) ja/tai joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI)

On vain vähän kokemusta apiksabaanihoidosta annoksella, jota suositellaan potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, käytettäessä apiksabaania yhdessä verihiihtaleiden toimintaa estävien aineiden kanssa potilaille, joilla on sepelvaltimotautikohtaus ja/tai joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide hemostaasin saavuttamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4, 5.1).

#### Pediatriset potilaat

Eliquis-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Eliquis-tabletti on nieltävä veden kanssa, ja se voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan.

Sellaisille potilaille, jotka eivät pysty nielemään kokonaisia tabletteja, Eliquis-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen (G5W), omenamehuun tai omenasoseeseen ja antaa välittömästi suun kautta (ks. kohta 5.2). Vaihtoehtoisesti Eliquis-tabletit voidaan murskata ja sekoittaa 60 ml:aan vettä tai G5W:tä ja antaa välittömästi nenämahaletkun kautta (ks. kohta 5.2).

Murskatut Eliquis-tabletit ovat stabiileja vedessä, G5W:ssä, omenamehussa ja omenasoseessa jopa 4 tuntia.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Kliinisesti merkittävä aktiivinen verenvuoto.
- Maksasairaus, johon liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkityksellinen verenvuotoriski (ks. kohta 5.2).

- Leesio tai sairaus, jota pidetään vaikean verenvuodon merkittävänä riskitekijänä, esim. nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma; pahanlaatuiset kasvaimet, joiden vuotoriski on suuri; äskettäinen aivo- tai selkäydinvaurio; äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus; äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto; todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat; valtimo-laskimoepämuodostumat; valtimonpullistumat tai merkittävät selkärangan- tai aivojensisäiset verisuonipoikkeavuudet.
- Samanaikaisesti käytetty mikä tahansa muu antikoagulantti, esim. fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit (enoksapariini, daltepariini, jne.), hepariinijohdokset (fondaparinuuksi, jne.), oraaliset antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, dabigatraani, jne.), paitsi erityistapauksissa silloin, kun antikoagulanttihoito vaihdetaan (ks. kohta 4.2) kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai -valtimokatetri avoimena tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan eteisvärinän hoitamiseksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Verenvuotoriski

Kuten muitakin antikoagulantteja ottavia potilaita, myös apiksabaania ottavia potilaita on seurattava huolellisesti verenvuodon merkkien varalta. Varovaisuutta suositellaan noudatettavaksi käytettäessä Eliquis-tabletteja tilanteissa, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski. Apiksabaanihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee voimakasta verenvuotoa (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Vaikka apiksabaanihoito ei edellytä rutiinimaista altistuksen seurantaa, kalibroitu, kvantitatiivinen anti-FXa-määrittäminen saattaa olla hyödyllinen poikkeustilanteissa, joissa apiksabaanialtistuksesta saadut tiedot auttavat hoitopäätöksen tekemistä, esim. yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä (ks. kohta 5.1).

Apiksabaanin anti-FXa-aktiivisuuden vaikutuksen kumoamiseksi on saatavilla lääkeaine.

##### Yhteisvaikutus muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi potilaalle ei saa antaa muuta samanaikaista antikoagulanttihoitoa (ks. kohta 4.3).

Apiksabaanin samanaikainen käyttö verihutaleiden toimintaa estävien aineiden kanssa suurentaa vuotoriskiä (ks. kohta 4.5).

Apiksabaania pitää antaa varoen samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kuten asetyylisalisyylihapon (ASA), kanssa.

Muiden trombosyyttiaggregaation estäjien ja apiksabaanin samanaikaista käyttöä leikkauksen jälkeen ei suositella (ks. kohta 4.5).

Ennen kuin Eliquis-valmistetta annetaan potilaille, joilla on eteisvärinä ja sairauksia, jotka vaativat hoitoa yhdellä tai kahdella verihutaleiden toimintaa estävällä aineella, samanaikaisen hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit on arvioitava tarkoin.

Eteisvärinäpotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa samanaikaisesti käytetty ASA suurensi apiksabaaniin liittyvän merkittävän verenvuodon riskin 1,8 prosentista 3,4 prosenttiin vuodessa ja varfariiniin liittyvän vuotoriskin 2,7 prosentista 4,6 prosenttiin vuodessa. Tässä tutkimuksessa käytettiin kahta verihutaleiden toimintaa estävää lääkevalmistetta samanaikaisesti vain vähän (2,1 %) (ks. kohta 5.1).

Kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus ja/tai joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, ja joille oli suunniteltu 6 kuukauden hoitajakso

P2Y12:n estäjällä, joko ASAn kanssa tai ilman ASAA, ja suun kautta otettavalla antikoagulantilla (joko apiksabaani tai K-vitamiiniantagonisti). ASAn samanaikainen käyttö lisäsi merkittävän verenvuodon (ISTH-arviointitaulukko, International Society on Thrombosis and Hemostasis) tai kliinisesti relevantin ei-merkittävän verenvuodon riskiä apiksabaanilla hoidetuilla potilailla 16,4 %:sta 33,1 %:iin vuodessa (ks. kohta 5.1).

Kliinisessä tutkimuksessa annettiin ASAA tai sen ja klopidoogreelin yhdistelmää suuren riskin sepelvaltimotautikohtauspotilaille, joilla ei ollut eteisvärinää mutta joilla oli useita samanaikaisia sydän- ja muita sairauksia. Tulosten mukaan vuototaipumus (ISTH-arviointitaulukko) suureni merkittävästi apiksabaania saaneilla potilailla (5,13 %/v) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (2,04 %/v).

#### Trombolyyttisten aineiden käyttö akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa

Trombolyyttisten aineiden käytöstä akuutin iskeemisen aivohalvauksen saaneiden apiksabaanipotilaiden hoidossa on vain hyvin vähän kokemusta (ks. kohta 4.5).

#### Potilaat, joilla on sydämen tekoläppä

Apiksabaanin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on sydämen tekoläppä ja mahdollisesti eteisvärinä. Siksi apiksabaanin käyttöä näille potilaille ei suositella.

#### Fosfolipidivasta-ainereaktioita sairastavat potilaat

Suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja, jotka sisältävät apiksabaania, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on diagnosoitu fosfolipidivasta-ainereaktio. Erityisesti potilaille, joilla on positiivinen tulos kaikissa kolmessa testissä (lupusantikoagulantti, kardioliipinivasta-aineet ja beeta2-glykoproteiini I vasta-aineet), hoito suun kautta otettavilla suoravaikutteisilla antikoagulantteilla saattaa aiheuttaa uusiutuvia verisuonitukoksia useammin kuin K-vitamiinin antagonistihoito.

#### Leikkaukset ja kajoavat toimenpiteet

Apiksabaanihoito on keskeytettävä viimeistään 48 tuntia ennen sellaista elektiiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä, johon liittyy verenvuotoriski on kohtalainen tai suuri. Näihin luetaan myös interventiot, joissa kliinisesti merkittävän vuotoriskin todennäköisyyttä ei voida poissulkea tai joissa vuotoriski ei ole hyväksyttävä.

Apiksabaanihoito on keskeytettävä viimeistään 24 tuntia ennen sellaista elektiiivistä leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä, johon liittyy verenvuotoriski on pieni. Näihin luetaan myös interventiot, joissa mahdollisesti ilmenevä verenvuoto on aina vähäinen, ei ole sijainniltaan kriittinen tai on helposti hallittavissa.

Jos leikkausta tai kajoavaa toimenpidettä ei voida lykätä, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta ja otettava huomioon vuotoriskin suureneminen. Vuotoriskiä on punnittava intervention kiireellisyyden suhteen.

Apiksabaanihoito on aloitettava kajoavan toimenpiteen tai kirurgisen intervention jälkeen uudestaan mahdollisimman pian, jos kliininen tilanne sen sallii ja riittävä hemostaasi on saavutettu (ks. kohdasta 4.2 rytminsiirtoa koskevat tiedot).

Apiksabaanihoitoa ei ole tarpeen keskeyttää potilailla, joille tehdään katetriablaatio eteisvärinän hoitamiseksi (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

### Hoidon tilapäinen keskeyttäminen

Potilaan tromboosiriski suurenee, jos antikoagulanttihoito (mukaan lukien apiksabaani) keskeytetään aktiivisen verenvuodon, elekttiivisen leikkauksen tai kajoavan toimenpiteen vuoksi. Hoitokatkoksia on vältettävä, ja jos apiksabaaniantikoagulanttihoito on jostain syystä keskeytettävä tilapäisesti, hoito on aloitettava uudestaan mahdollisimman pian.

### Hemodynaamisesti epävakaa keuhkoemboliapotilaat ja potilaat, jotka tarvitsevat trombolyyttistä hoitoa tai keuhkoveritulpan poistoleikkauksen

Apiksabaania ei suositella fraktioimattoman hepariinin vaihtoehdoksi keuhkoemboliapotilaille, jotka ovat hemodynaamisesti epävakaita tai jotka voivat saada trombolyyttistä hoitoa tai tarvita keuhkoveritulpan poistoleikkauksen, koska apiksabaanin turvallisuutta ja tehoa näissä kliinisissä tilanteissa ei ole varmistettu.

### Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä

Apiksabaanin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu syvän laskimotukoksen hoidossa, keuhkoembolian hoidossa eikä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä sellaisilla potilailla, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä.

### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Vähäiset kliiniset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) sairastavista osoittavat, että näiden potilaiden plasman apiksabaanipitoisuus on suurentunut. Tämä voi suurentaa vuotoriskiä. Varovaisuutta on noudatettava silloin, kun apiksabaania käytetään syvän laskimotukoksen hoitoon, keuhkoembolian hoitoon tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, on käytettävä apiksabaaniannoksista pienempää eli 2,5 mg:aa kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2) niille potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) tai seerumin kreatiniiniarvo  $\geq 133$  mikromol/l (1,5 mg/dl) ja ikä  $\geq 80$  vuotta tai paino  $\leq 60$  kg.

Apiksabaania ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 15$  ml/min, eikä dialyysipotilaille, koska näistä potilaista ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Iäkkäät potilaat

Verenvuotoriski saattaa suurentua iän myötä (ks. kohta 5.2).

Myös apiksabaanin ja ASAn samanaikaisessa annossa iäkkäille potilaille on oltava varovainen, koska se saattaa suurentaa verenvuotoriskiä.

### Kehonpaino

Pieni ruumiinpaino ( $< 60$  kg) saattaa suurentaa vuotoriskiä (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoimintapotilaat

Apiksabaani on vasta-aiheista potilaille, joiden maksasairauteen liittyy hyytymishäiriö ja kliinisesti merkityksellinen verenvuotoriski (ks. kohta 4.3).

Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Varovaisuutta on noudatettava, kun Eliquis-valmistetta käytetään potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat koholla (ALAT/ASAT > 2 x ULN) tai kokonaisbilirubiini  $\geq$  1,5 x ULN. Tämän vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa apiksabaania tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.2). Maksan toiminta on tutkittava apiksabaanihoidon aloittamista.

#### Yhteisvaikutukset sekä sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) että P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien kanssa

Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli), ja HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri). Nämä lääkevalmisteet saattavat suurentaa apiksabaanialtistuksen 2-kertaiseksi tai sitä suuremmaksi (ks. kohta 4.5), jos potilaalla on muita apiksabaanialtistusta suurentavia tekijöitä (esim. vaikea munuaisten vajaatoiminta).

#### Yhteisvaikutukset sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoiden kanssa

Apiksabaanin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusoiden (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma) kanssa saattaa pienentää apiksabaanialtistusta noin 50 %. Eteisvärinäpotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että apiksabaanin ja voimakkaiden sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoiden yhteiskäyttö heikensi tehoa ja suurensi verenvuotoriskiä verrattuna pelkän apiksabaanin käyttöön.

Seuraavat suositukset koskevat potilaita, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusoidilla (ks. kohta 4.5):

- varovaisuutta on noudatettava, silloin kun apiksabaania käytetään aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn
- apiksabaania ei tule käyttää syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitoon, koska teho voi olla heikentynyt.

#### Laboratoriotutkimukset

Vaikutus veren hyytymistutkimuksiin, [esim. protrombiiniaika (PT), INR ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT)] on odotetusti apiksabaanin vaikutusmekanismin mukainen. Näissä hyytymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti (ks. kohta 5.1).

#### Tietoa apuaineista

Eliquis sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjän ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo suureni 2-kertaiseksi ja apiksabaanin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo suureni 1,6-kertaiseksi.



Apiksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n estäjillä, kuten atsoliryhmän sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri) (ks. kohta 4.4).

Sekä CYP3A4:ää että P-gp:tä heikosti estävien vaikuttavien aineiden (esim. amiodaroni, klaritromysiini, diltiatseemi, flukonatsoli, naprokseeni, kinidiini, verapamiili) odotetaan suurentavan apiksabaanin pitoisuutta plasmassa vähäisemmässä määrin. Apiksabaanin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti sekä CYP3A4:ää että P-gp:tä heikosti estävien aineiden kanssa. Esimerkiksi diltiatseemi (360 mg kerran vuorokaudessa), jota pidetään kohtalaisena CYP3A4:n ja heikkona P-gp:n estäjänä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,4-kertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 1,3-kertaiseksi. Naprokseeni (500 mg:n kerta-annos), joka on P-gp:n mutta ei CYP3A4:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi. Klaritromysiini (500 mg kahdesti vuorokaudessa), joka on P-gp:n estäjä ja voimakas CYP3A4:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,6-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvon 1,3-kertaiseksi.

#### CYP3A4:n ja P-gp:n indusioijat

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti voimakkaan sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusioijan rifampisiinin kanssa, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni suunnilleen 54 % ja keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo suunnilleen 42 %. Apiksabaanin samanaikainen käyttö muiden voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n indusioijien (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma) kanssa saattaa myös pienentää apiksabaanin pitoisuutta plasmassa. Apiksabaanin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa. Sen sijaan varovaisuutta on noudatettava, silloin kun potilas saa samanaikaisesti systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusioijilla ja apiksabaania käytetään aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, tai syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyyn. Apiksabaania ei suositella syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitoon potilaille, jotka saavat samanaikaista systeemistä hoitoa voimakkailla sekä CYP3A4:n että P-gp:n indusioijilla, koska teho voi olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

#### Antikoagulantit, trombosyyttiaggregaation estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja tulehduskipulääkkeet

Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi potilaalle ei saa antaa samanaikaisesti muita antikoagulantteja paitsi erityistapauksissa silloin, kun antikoagulanttihoito vaihdetaan, kun fraktioimatonta hepariinia annetaan annoksena, jonka tarkoituksena on pitää keskuslaskimo- tai -valtimokatetri avoimena tai kun fraktioimatonta hepariinia annetaan eteisvärinän hoitamiseksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.3).

Kun enoksapariinia (40 mg:n kerta-annos) annettiin yhdessä apiksabaanin (5 mg:n kerta-annos) kanssa, havaittiin tekijä Xa:n estämiseen kohdistuvaa additiivista vaikutusta.

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti ASAn (325 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu.

Kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti klopidogreelin (75 mg kerran vuorokaudessa) kanssa tai klopidogreelin (75 mg) ja ASAn (162 mg) yhdistelmän kanssa kerran vuorokaudessa, tai prasugreelin (60 mg, sitten 10 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, ei vaiheen 1 tutkimuksissa havaittu merkittävää standardoidusti määritettyä vuotoajan pidentymistä eikä verihutaleiden aggregaation lisääntymistä entisestään verrattuna verihutaleiden toimintaa estävien aineiden antoon ilman apiksabaania. Hyytymistutkimusten (PT, INR ja APTT) tulokset vastasivat pelkän apiksabaanihoidon vaikutuksia.

Naprokseeni (500 mg), joka on P-gp:n estäjä, suurensi apiksabaanin keskimääräisen AUC-arvon 1,5-kertaiseksi ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 1,6-kertaiseksi. Apiksabaanilla havaittiin vastaavanlaista nousua hyytymistutkimuksissa. Muutoksia ei havaittu naprokseenin vaikutuksessa

arakidonihapon indusoimaan verihiutaleiden aggregaatioon eikä kliinisesti merkityksellistä verenvuotoajan pidentymistä havaittu apiksabaanin ja naprokseeniin samanaikaisen annostelun jälkeen.

Näistä löydöksistä huolimatta farmakodynaaminen vaste verihiutaleiden toimintaa estävien aineiden ja apiksabaanin yhteisannolle voi joillakin yksilöillä olla huomattavampi. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa apiksabaania potilaille, jotka saavat samanaikaista hoitoa selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (SNRI), tulehduskipulääkkeillä, ASAla ja/tai P2Y12:n estäjillä, koska nämä lääkkeet lisäävät tyypillisesti verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Muiden trombosyyttiaggregaation estäjien (kuten GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistien, dipyridamolin, dekstraanin tai sulfiinipyratsonin) tai trombolyyttisten aineiden samanaikaisesta annosta on vain vähän kokemusta. Koska tällaiset aineet lisäävät verenvuotoriskiä, niiden samanaikaista antoa apiksabaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

#### Muut samanaikaiset hoidot

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu, kun apiksabaania annettiin samanaikaisesti atenololin tai famotidiinin kanssa. Apiksabaani 10 mg:n annostelu samanaikaisesti atenololi 100 mg:n kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi apiksabaanin farmakokinetiikkaan. Kun näitä kahta lääkevalmistetta annettiin yhdessä, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo oli 15 % pienempi ja  $C_{max}$ -arvo oli 18 % pienempi kuin silloin, kun apiksabaania annettiin yksin. 10 mg apiksabaanin anto samanaikaisesti 40 mg famotidiinin kanssa ei vaikuttanut apiksabaanin AUC- tai  $C_{max}$ -arvoihin.

#### Apiksabaanin vaikutus muihin lääkkeisiin

*In vitro* -tutkimuksissa apiksabaanin ei todettu estävän CYP1A2:n, CYP2A6:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n toimintaa ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) ja sen todettiin estävän vain heikosti CYP2C19:n toimintaa ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ), kun pitoisuudet olivat merkittävästi suurempia kuin potilailla todetut huippupitoisuudet plasmassa. Apiksabaani ei indusoinut CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4/5:n toimintaa, kun pitoisuudet olivat korkeintaan  $20 \mu M$ . Apiksabaanin ei siksi oleteta muuttavan sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden metabolista puhdistumaa, jotka metaboloituvat näiden entsyymien välityksellä. Apiksabaani ei ole merkittävä P-gp:n estäjä.

Terveillä koehenkilöillä tehdyissä tutkimuksissa, jotka on kuvattu seuraavassa, apiksabaani ei merkityksellisesti muuttanut digoksiinin, naprokseenin tai atenololin farmakokinetiikkaa.

#### *Digoksiini*

Digoksiinin AUC tai  $C_{max}$  ei muuttunut, kun apiksabaania (20 mg kerran vuorokaudessa) ja P-gp:n substraattia digoksiinia (0,25 mg kerran vuorokaudessa), annettiin samanaikaisesti. Apiksabaani ei siten estä P-gp-välitteistä substraattien kuljetusta.

#### *Naprokseeni*

Naprokseenin AUC tai  $C_{max}$  ei muuttunut, kun kerta-annos apiksabaania (10 mg) ja yleisesti käytettyä tulehduskipulääkettä, naprokseenia (500 mg), annettiin samanaikaisesti.

#### *Atenololi*

Atenololin farmakokinetiikka ei muuttunut, kun kerta-annos apiksabaania (10 mg) ja yleisesti käytettävää beetasalpaajaa atenololia (100 mg), annettiin samanaikaisesti.

#### Aktiivihiili

Aktiivihiilen anto pienentää apiksabaanialtistusta (ks. kohta 4.9).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Apiksabaanin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi apiksabaanin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö apiksabaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet apiksabaanin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapsen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko/jätetäänkö aloittamatta apiksabaanihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa, joissa eläimiä lääkittiin apiksabaanilla, ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Eliquis-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Apiksabaanin turvallisuutta on tutkittu neljässä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yli 15 000 potilasta: yli 11 000 potilasta ei-läppäperäistä eteisvärinää koskeneissa tutkimuksissa ja yli 4 000 potilasta laskimotromboembolioiden hoitoa koskeneissa tutkimuksissa. Ensin mainitut potilaat saivat apiksabaania yhteensä keskimäärin 1,7 vuotta ja toiseksi mainitut 221 päivää (ks. kohta 5.1).

Yleisiä haittavaikutuksia olivat verenvuoto, ruhjevamma, nenäverenvuoto ja hematooma (haittavaikutusprofiili ja esiintymistiheydet käyttöaiheittain, ks. taulukko 2).

Ei-läppäperäistä eteisvärinää koskeneissa tutkimuksissa apiksabaanin käytössä ilmeneviin verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 24,3 %:lla apiksabaanin ja varfariinin vertailututkimuksessa ja 9,6 %:lla apiksabaanin ja ASA:n vertailututkimuksessa. Apiksabaanin ja varfariinin vertailututkimuksessa ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteerien mukaan merkittäviä maha-suolikanavan (mukaan lukien maha-suolikanavan ylä- ja alaosan ja peräsuolen) verenvuotoja ilmeni apiksabaanin käytössä yhteensä 0,76 %:lla vuodessa. ISTH-kriteerien mukaan merkittäviä silmänsisäisiä verenvuotoja ilmeni apiksabaanin käytössä yhteensä 0,18 %:lla vuodessa.

Tutkimuksissa, jotka koskivat syvän laskimotukoksen hoitoa, keuhkoembolian hoitoa ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyä, apiksabaanin käytössä ilmeneviin verenvuotoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmeni yhteensä 15,6 %:lla vuodessa apiksabaanin ja enoksapariinin/varfariinin vertailututkimuksessa ja 13,3 %:lla apiksabaanin ja lumelääkkeen vertailututkimuksessa (ks. kohta 5.1).

### Haittavaikutukset taulukoituina

Taulukon 2 haittavaikutukset on ryhmitelty erikseen kummallekin hyväksytylle käyttöaiheelle sekä elinluokittain ja seuraavasti määritellyin esiintymistiheyksittäin: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset

( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 2: Haittavaikutukset taulukoituina**

<b>Elinluokka</b>	<b>Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä</b>	<b>Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy</b>
<i>Veri ja imukudos</i>		
Anemia	Yleinen	Yleinen
Trombosytopenia	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Yliherkkyys, allerginen turvotus ja anafylaksia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
Angioedeema	Tuntematon	Tuntematon
<i>Hermosto</i>		
Aivoverenvuoto <sup>†</sup>	Melko harvinainen	Harvinainen
<i>Silmät</i>		
Silmän verenvuoto (mukaan lukien sidekalvon verenvuoto)	Yleinen	Melko harvinainen
<i>Verisuonisto</i>		
Verenvuoto, hematooma	Yleinen	Yleinen
Hypotensio (myös toimenpiteeseen liittyvä hypotensio)	Yleinen	Melko harvinainen
Vatsaontelon sisäinen verenvuoto	Melko harvinainen	Tuntematon
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Nenäverenvuoto	Yleinen	Yleinen
Veriyskä	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengitysteiden verenvuoto	Harvinainen	Harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen
Maha-suolikanavan verenvuoto	Yleinen	Yleinen
Vuotavat peräpukamat	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Suun verenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen
Hematoketsia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Peräsuolen verenvuoto, verenvuoto ikenistä	Yleinen	Yleinen
Retroperitoneaalinen verenvuoto	Harvinainen	Tuntematon
<i>Maksa ja sappi</i>		
Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen, veren alkaliinifosfataasiarvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvojen suureneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Gammaglutamyyliaminiotransferaasiarvon suureneminen	Yleinen	Yleinen

<b>Elinluokka</b>	<b>Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä</b>	<b>Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito sekä syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy</b>
Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Ihottuma	Melko harvinainen	Yleinen
Alopesia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Erythema multiforme	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		
Lihasten verenvuoto	Harvinainen	Melko harvinainen
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		
Verivirtsaisuus	Yleinen	Yleinen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
Epänormaali emätinverenvuoto, urogenitaalinen verenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Verenvuoto antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<i>Tutkimukset</i>		
Positiivinen tulos piilevän veren määrätyksestä	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<i>Vammat ja myrkytykset</i>		
Ruhjevamma	Yleinen	Yleinen
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto (mukaan lukien toimenpiteen jälkeinen hematooma, haavan verenvuoto, verisuonen punktiokohdan hematooma ja katetrointikohdan verenvuoto), haavaerite, leikkausviiltokohdan verenvuoto (mukaan lukien leikkausviiltokohdan hematooma), leikkauksenaikainen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Traumasta johtuva verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen

\* Yleistynyttä kutinaa ei esiintynyt CV185057-tutkimuksessa (laskimotromboembolioiden [VTE] pitkäkestoinen ehkäisy)

† Termi "aivoverenvuoto" käsittää kaikki kallonsisäiset ja selkärangan verenvuodot (eli vuotavan aivohalvauksen tai aivokuorukan, pikkuaivojen, kammionsisäisen tai kovakalvonalaisen verenvuodon).

Apiksabaanin käyttöön saattaa liittyä suurentunut piilevän tai avoimen verenvuodon riski mistä tahansa kudoksesta tai elimestä, mikä saattaa johtaa verenvuodon aiheuttamaan anemiaan. Merkit, oireet ja vaikeusaste vaihtelevat verenvuodon paikan ja määrän tai laajuuden mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### 4.9 Yliannostus

Apiksabaanin yliannos saattaa johtaa suurentuneeseen verenvuotoriskiin. Jos hemorragisia komplikaatioita ilmenee, hoito on lopetettava ja vuodon syy on selvitettävä. Asianmukaisen hoidon aloittamista, esim. verenvuodon tyrehtyttäminen kirurgisesti, jääplasmaan siirto tai hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutuksen kumoavan lääkeaineen anto, on harkittava.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa terveille koehenkilöille suun kautta annettu apiksabaani enintään 50 mg:n annoksina päivittäin 3–7 vuorokauden ajan (25 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan tai 50 mg kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan) ei aiheuttanut kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia.

Kun terveille koehenkilöille annettiin aktiivihiihtä 2 ja 6 tunnin kuluttua 20 mg:n apiksabaaniannoksesta, apiksabaanin keskimääräinen AUC-arvo pieneni vastaavasti 50 % ja 27 % mutta  $C_{max}$ -arvo ei muuttunut mitenkään. Yksinään annetun apiksabaanin keskimääräinen puoliintumisaika lyheni 13,4 tunnista 5,3 tuntiin, kun aktiivihiihti annettiin 2 tunnin kuluttua, ja 4,9 tuntiin, kun aktiivihiihti annettiin 6 tunnin kuluttua apiksabaaniannoksesta. Aktiivihiihtien antamisesta voi siis olla hyötyä apiksabaanin yliannostuksessa tai tahattomassa nauttimisessa.

Tilanteisiin, joissa antikoagulaatio on kumottava hengenvaarallisen tai hallitsemattoman verenvuodon takia, on saatavilla hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutusta kumoava lääkeaine (ks. kohta 4.4). Myös protrombiinikompleksikonsentraattien (PCC) tai rekombinantti tekijä VIIa:n antoa voidaan harkita. Muutokset trombiinin muodostusta määrittäneessä kokeessa osoittivat apiksabaanin farmakodynaamisten vaikutusten kumoutumisen alkavan infuusion lopussa ja palautuvan lähtötasolle 4 tunnin kuluessa siitä, kun 30 minuuttia kestänyt neljän hyytymistekijän PCC-infuusio oli aloitettu terveille koehenkilöille. Kliinistä kokemusta ei kuitenkaan ole neljän hyytymistekijän PCC-valmisteiden käytöstä verenvuodon tyrehtyttämiseen sellaisilla henkilöillä, jotka ovat saaneet apiksabaania. Toistaiseksi ei ole kokemusta rekombinantti tekijä VIIa:n käytöstä apiksabaania saavilla henkilöillä. Rekombinantti tekijä VIIa:n uudelleenantoa voidaan harkita ja annosta muuttaa verenvuodon korjaantumisen perusteella.

Vaikeissa verenvuodoissa on harkittava verenhyötymisen asiantuntijan konsultointia, jos tällainen asiantuntija on paikallisesti saatavilla.

Kun loppuvaiheen munuaissairautta (end-stage renal disease, ESRD) sairastaneille tutkittaville annettiin 5 mg apiksabaania kerta-annoksena suun kautta, hemodialyysi pienensi apiksabaanin AUC-arvoa 14 %. Siksi hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas keino hoitaa apiksabaanin yliannostusta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet, suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät, ATC-koodi: B01AF02

#### Vaikutusmekanismi

Apiksabaani on voimakas, suun kautta annosteltava, palautuvasti sitoutuva ja erittäin selektiivinen hyytymistekijä Xa:n suora estäjä. Se ei tarvitse antitrombiini III:a tuottaakseen antitromboottista vaikutusta. Apiksabaani estää vapaata ja hyytymään sitoutunutta tekijä Xa:ta ja protrombinaasin toimintaa. Apiksabaani ei vaikuta suoraan verihituleiden aggregaatioon, mutta estää epäsuorasti trombiinin aiheuttamaa verihituleiden aggregaatiota. Estämällä tekijä Xa:ta apiksabaani estää

trombiinin muodostumisen ja trombin kehittymisen. Eläinmalleilla toteutetut apiksabaanin prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet antitromboottista tehoa valtimo- ja laskimotromboosien ehkäisyssä annoksilla, joilla verenvuodon tyrehtyttämiskyky säilyi.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Apiksabaanin farmakodynaamiset vaikutukset ovat sen vaikutusmekanismin mukaiset (tekijä Xa:n estäminen). Tekijä Xa:n estämisen seurauksena apiksabaani pidentää hyytymiskokeiden tuloksia, kuten protrombiiniaikaa (PT), INR:ää ja aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT). Näissä hyytymistutkimuksissa todetut muutokset oletetulla hoitoannoksella ovat vähäisiä ja voivat vaihdella suuresti. Niitä ei suositella käytettäväksi arvioitaessa apiksabaanin farmakodynaamisia vaikutuksia. Trombiinin muodostusta ihmisen plasmassa määrittäneessä kokeessa apiksabaani alensi endogeenistä trombiinipotentiaalia.

Apiksabaanilla on myös anti-FXa-aktiiviteettia, mitä osoittaa tekijä Xa:n entsyymitoiminnan väheneminen useissa kaupallisissa määrittystesteissä; tosin tulokset eri testeistä vaihtelevat. Saatavilla olevat kliiniset tutkimustulokset koskevat vain kromogeenistä Rotachrom® Heparin -määrittystä. Anti-FXa-aktiiviteetillä on läheinen, suora lineaarinen suhde apiksabaanin pitoisuuteen plasmassa, ja aktiiviteetti on suurimmillaan silloin, kun saavutetaan apiksabaanin huippupitoisuus plasmassa. Apiksabaanin pitoisuudella plasmassa ja anti-FXa-aktiivisuudella on suurin piirtein lineaarinen suhde laajalla apiksabaanin annoskirjolla.

Taulukossa 3 alla on arvioitu vakaan tilan altistus ja anti-FXa-aktiiviteetti. Kun apiksabaania annetaan ei-läppäperäistä eteisvärinäa sairastaville aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisemiseksi, ”peak-to-trough”-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 1,7-kertaista. Kun apiksabaania annetaan syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitamiseksi ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisemiseksi, ”peak-to-trough”-pitoisuuksien vaihtelu on tulosten mukaan alle 2,2-kertaista.

**Taulukko 3: Arvioitu vakaan tilan apiksabaanialtistus ja anti-Xa-aktiiviteetti**

	<b>Apiksabaani C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apiksabaani C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>	<b>Apiksabaani anti- Xa-aktiiviteetti enint. (IU/ml)</b>	<b>Apiksabaani anti- Xa-aktiiviteetti vähint. (IU/ml)</b>
	Mediaani [5/95 persentiili]			
<i>Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy: ei-läppäperäinen eteisvärinä</i>				
2,5 mg 2 x vrk*	123 [69–221]	79 [34–162]	1,8 [1,0–3,3]	1,2 [0,51–2,4]
5 mg 2 x vrk	171 [91–321]	103 [41–230]	2,6 [1,4–4,8]	1,5 [0,61–3,4]
<i>Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy</i>				
2,5 mg 2 x vrk	67 [30–153]	32 [11–90]	1,0 [0,46–2,5]	0,49 [0,17–1,4]
5 mg 2 x vrk	132 [59–302]	63 [22–177]	2,1 [0,91–5,2]	1,0 [0,33–2,9]
10 mg 2 x vrk	251 [111–572]	120 [41–335]	4,2 [1,8–10,8]	1,9 [0,64–5,8]

\* Annoksen suhteen vakioitu populaatio ARISTOTLE-tutkimuksessa käytetyistä kolmesta annoksen pienentämiskriteereistä kahden perusteella.

Vaikka apiksabaanihoito ei edellytä rutiininomaista altistuksen seuranta, kalibroitu, kvantitatiivinen anti-FXa-määrittäminen saattaa olla hyödyllinen poikkeustilanteissa, joissa apiksabaanialtistuksesta saadut tiedot auttavat hoitopäätöksen tekemistä, esim. yliannostuksen tai hätäleikkauksen yhteydessä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

*Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä*

Kliiniseen tutkimusohjelmaan (ARISTOTLE: apiksabaani vs. varfariini; AVERROES: apiksabaani vs. ASA) satunnaistettiin yhteensä 23 799 potilasta, joista 11 927 sai apiksabaania. Tutkimusohjelman tavoitteena oli osoittaa apiksabaanin teho ja turvallisuus aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi muu riskitekijä, esim.

- aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)
- ikä  $\geq 75$  vuotta
- kohonnut verenpaine
- diabetes mellitus
- oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka  $\geq$  II).

#### ARISTOTLE-tutkimus

ARISTOTLE-tutkimuksessa yhteensä 18 201 potilasta satunnaistettiin saamaan kaksoissokkoutetusti joko 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa (tai 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa valikoiduilla potilailla [4,7 %], ks. kohta 4.2) tai varfariinia (INR:n tavoitetaso 2,0–3,0). Potilaat saivat tutkittavaa vaikuttavaa ainetta keskimäärin 20 kuukautta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,1 vuotta, keskimääräinen CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä 2,1, ja 18,9 %:lla potilaista oli ollut aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.

Apiksabaani oli tässä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin varfariini ensisijaisen päätetapahtuman eli (vuotavan tai iskeemisen) aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn, suhteen (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4: Tehotulokset eteisvärinäpotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b> n = 9 120 n (%/v)	<b>Varfariini</b> n = 9 081 n (%/v)	<b>Riskitiheysuhde</b> (95 % CI)	<b>p-arvo</b>
Aivohalvaus tai systeeminen embolia	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Aivohalvaus				
Iskeeminen tai määrittämätön	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Vuotava	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Systeeminen embolia	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Varfariinihoitoon satunnaistettujen potilaiden prosenttiluku (mediaani), joka kertoo vuoden ajalta tavoitetasolla (INR 2–3) pysytyen ajan prosentteina (time in therapeutic range, TTR), oli 66 %.

Apiksabaanin osoitettiin vähentävän aivohalvauksia ja systeemisiä embolioita enemmän kuin varfariini kaikilla TTR-tasoilla tutkimuskeskuskohtaisesti; apiksabaanin riskitiheysuhde oli varfariiniin verrattuna TTR:n yläkvartiilissa 0,73 (95 % CI: 0,38; 1,40).

Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat merkittävä verenvuoto ja kuolema mistä tahansa syystä johtuvat. Näitä tutkittiin ennalta määritellyn hierarkkisen tutkimusstrategian mukaisesti, jotta tyyppin I kokonaisvirhe tutkimuksessa voitiin hallita. Apiksabaani todettiin varfariinia tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi myös molempien tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien (merkittävä verenvuoto ja kuolema mistä tahansa syystä) suhteen (taulukko 5). INR-seurannan paranemisen myötä apiksabaanihoidolla havaitut hyödyt mistä tahansa syystä johtuvien kuolemien suhteen vähenevät varfariiniin verrattuna.



**Taulukko 5: Toissijaiset päätetapahtumat eteisvärinäpotilaiden hoidossa ARISTOTLE-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b> n = 9 088 n (%/v)	<b>Varfariini</b> n = 9 052 n (%/v)	<b>Riskitehyyssuhde</b> (95 % CI)	<b>p-arvo</b>
<b>Verenvuoto</b>				
Merkittävä*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	< 0,0001
Kuolemaan johtanut	10 (0,06)	37 (0,24)		
Kallonsisäinen	52 (0,33)	122 (0,80)		
Merkittävä + CRNM†	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Kaikki	2 356 (18,1)	3 060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	< 0,0001
<b>Muut päätetapahtumat</b>				
Kuolema mistä tahansa syystä	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Sydäninfarkti	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

\*Merkittävä verenvuoto ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteereillä määriteltynä

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

Haittavaikutusten vuoksi ARISTOTLE-tutkimukseen osallistumisensa keskeytti yhteensä 1,8 % apiksabaania saaneista ja 2,6 % varfariinia saaneista.

Tehoa koskeneet tulokset olivat ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä, ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminnan tila, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, diabetes) yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation ensisijaisten tehotulosten kanssa.

ISTH-kriteerien mukaan merkittävien maha-suolikanavan (mukaan lukien maha-suolikanavan yläosan, maha-suolikanavan alaosan ja peräsuolen) verenvuotojen ilmaantuvuus oli apiksabaaniryhmässä 0,76 %/v ja varfariiniryhmässä 0,86 %/v.

Merkittäviä verenvuotoja koskeneet tulokset olivat ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä, ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminnan tila, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, diabetes) yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation ensisijaisten tulosten kanssa.

#### AVERROES-tutkimus

AVERROES-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 5 598 potilasta, joille K-vitamiiniantagonistihoidon ei tutkimuksen arvioon mukaan sopinut, saamaan joko 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa (tai 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa valikoiduille potilaille [6,4 %], ks. kohta 4.2) tai ASAa. ASAa annettiin kerran vuorokaudessa tutkijan harkinnan mukaan joko 81 mg (64 %), 162 mg (26,9 %), 243 mg (2,1 %) tai 324 mg (6,6 %). Potilaat saivat tutkittavaa vaikuttavaa ainetta keskimäärin 14 kuukautta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,9 vuotta ja keskimääräinen CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä 2,0. Potilaista 13,6 %:lla oli ollut joskus aiemmin aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.

Tässä tutkimuksessa potilasta pidettiin tavallisesti soveltumattomana K-vitamiiniantagonistihoidon mm. silloin, jos hän ei kyennyt saavuttamaan/ei todennäköisesti saavuttaisi INR:n tavoitetasoa (42,6 %); hän kieltäytyi K-vitamiiniantagonistihoidosta (37,4 %); CHADS<sub>2</sub>-pistemäärä oli 1 eikä lääkäri suositellut K-vitamiiniantagonistihoidon (21,3 %); potilaan ei luotettu noudattavan K-vitamiiniantagonistihoidon ohjeiden mukaisesti (15,0 %); ja potilasta oli vaikeaa/olisi odotettavasti vaikeaa tavoittaa kiireellisissä annosmuutoksissa (11,7 %).

AVERROES-tutkimus lopetettiin riippumattoman seurantaryhmän (Independent Data Monitoring Committee) suosituksesta ennenaikaisesti, koska saatiin selvä näyttö aivohalvausten ja systeemisten embolioiden vähenemisestä ja hyväksyttävästä turvallisuusprofiilista.

Haittavaikutusten vuoksi AVERROES-tutkimukseen osallistumisensa keskeytti yhteensä 1,5 % apiksabaania saaneista ja 1,3 % ASAA saaneista.

Tässä tutkimuksessa apiksabaani oli ASAA tilastollisesti merkitsevästi parempi ensisijaisen päätetapahtuman suhteen eli (vuotavan, iskeemisen tai määrittämättömän) aivohalvauksen tai systeemisen embolian ehkäisyssä (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6: Tärkeimmät tehotulokset eteisvärinäpotilaiden hoidossa AVERROES-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b> n = 2 807 n (%/v)	<b>ASA</b> n = 2 791 n (%/v)	<b>Riskitiheysuhde</b> (95 % CI)	<b>p-arvo</b>
Aivohalvaus tai systeeminen embolia*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	< 0,0001
Aivohalvaus				
Iskeeminen tai määrittämätön	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Vuotava	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Systeeminen embolia	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Aivohalvaus, systeeminen embolia, sydäninfarkti tai verisuoniperäinen kuolema*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Sydäninfarkti	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Verisuoniperäinen kuolema	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Kuolema mistä tahansa syystä†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

\*Arvioitu perättäisillä testeillä tyypin I kokonaisvirheen hallitsemiseksi tutkimuksessa

†Toissijainen päätetapahtuma

Apiksabaani- ja ASA-ryhmät eivät eronneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuuden suhteen (ks. taulukko 7).

**Taulukko 7: Eteisvärinäpotilaiden vuototapahtumat AVERROES-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b> n = 2 798 n (%/v)	<b>ASA</b> n = 2 780 n (%/v)	<b>Riskitiheysuhde</b> (95 % CI)	<b>p-arvo</b>
Merkittävä*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Kuolemaan johtanut	5 (0,16)	5 (0,16)		
Kallonsisäinen	11 (0,34)	11 (0,35)		
Merkittävä + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Kaikki	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

\*Merkittävä verenvuoto ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) -kriteereillä määriteltynä

† Kliinisesti merkityksellinen mutta ei merkittävä

Potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus ja/tai joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide

AUGUSTUS on avoin, satunnaistettu, kontrolloitu, 2 x 2 faktoriaalisen asetelman tutkimus, johon otettiin 4614 potilasta, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä ja sepelvaltimotautikohtaus (43 %) ja/tai

joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (56 %). Kaikki potilaat saivat taustahoitoa P2Y12:n estäjällä (klopidogreeli: 90,3 %), joka oli määrätty paikallisen standardihoidon mukaan.

Potilaat satunnaistettiin enintään 14 vuorokauden kuluessa sepelvaltimotautikohtauksesta ja/tai perkutaanisesta sepelvaltimotoimenpiteestä saamaan joko apiksabaania annoksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa (2,5 mg kahdesti vuorokaudessa, jos kaksi tai useampi kriteeriä annoksen pienentämiseen täyttyi; 10 % sai pienempää annosta) tai K-vitamiiniantagonistia sekä joko ASAA (81 mg kerran vuorokaudessa) tai lumelääkettä. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 69,9 vuotta, ja satunnaistetuista potilaista 94 %:lla oli CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-pisteitä > 2 ja 47 %:lla oli HAS-BLED-pisteitä > 3. K-vitamiiniantagonistihoidon satunnaistetuilla potilailla TTR-osuus (time in therapeutic range) (INR 2–3) oli 56 %, 32 % ajasta oli alle TTR:n ja 12 % yli TTR:n.

AUGUSTUS-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida turvallisuutta, ja sen ensisijainen päätetapahtuma oli ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto. Apiksabaanin ja K-vitamiiniantagonistin vertailussa turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma – ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto kuukauden 6 kohdalla – ilmeni 241 potilaalla (10,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 332 potilaalla (14,7 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä (riskitiheysuhde = 0,69, 95 %:n luottamusväli: 0,58, 0,82; 2-suuntainen p < 0,0001 koskien vertailukelpoisuutta (non-inferiority) ja p < 0,0001 koskien paremmuutta (superiority)). K-vitamiiniantagonistin kohdalla lisäanalyysit, joissa käytettiin TTR:n mukaisia alaryhmiä, osoittivat että suurin osuus verenvuodoista liittyi TTR:n alimpaan neljännekseen. Verenvuoto-osuus oli samansuuntainen apiksabaanin ja TTR:n ylimmän neljänneksen välillä. ASAn ja lumelääkkeen vertailussa turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma – ISTH-kriteerien mukainen merkittävä verenvuoto tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuoto kuukauden 6 kohdalla – ilmeni 367 potilaalla (16,1 %:lla) ASA-ryhmässä ja 204 potilaalla (9,0%:lla) lumelääkeryhmässä (riskitiheysuhde = 1,88, 95 %:n luottamusväli: 1,58, 2,23; 2-suuntainen p < 0,0001).

Tarkemmin ilmaistuna apiksabaanilla hoidetuilla potilailla ilmeni merkittävää verenvuotoa tai kliinisesti relevanttia ei-merkittävää verenvuotoa 157:llä potilaalla (13,7 %:lla) ASA-ryhmässä ja 84:llä potilaalla (7,4 %:lla) lumelääkeryhmässä. K-vitamiiniantagonistilla hoidetuilla potilailla ilmeni merkittävää verenvuotoa tai kliinisesti relevanttia ei-merkittävää verenvuotoa 208:lla potilaalla (18,5 %:lla) ASA-ryhmässä ja 122:lla potilaalla (10,8 %:lla) lumelääkeryhmässä.

Tutkimuksen toissijaisena tavoitteena arvioitiin hoidon muita vaikutuksia yhdistetyillä päätetapahtumilla.

Apiksabaanin ja K-vitamiiniantagonistin vertailussa kuoleman tai sairaalahoitoon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 541 potilaalla (23,5 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 632 potilaalla (27,4 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti, stenttitromboosi tai äkillinen revaskularisaatio) yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 170 potilaalla (7,4 %:lla) apiksabaaniryhmässä ja 182 potilaalla (7,9 %:lla) K-vitamiiniantagonistiryhmässä.

ASAn ja lumelääkkeen vertailussa kuoleman tai sairaalahoitoon uusiutumisen yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 604 potilaalla (26,2 %:lla) ASA-ryhmässä ja 569 potilaalla (24,7 %:lla) lumelääkeryhmässä. Kuoleman tai iskeemisen tapahtuman (aivohalvaus, sydäninfarkti, stenttitromboosi tai äkillinen revaskularisaatio) yhdistetty päätetapahtuma ilmeni 163 potilaalla (7,1 %:lla) ASA-ryhmässä ja 189 potilaalla (8,2 %:lla) lumelääkeryhmässä.

#### Potilaat, joille tehdään rytminsiirto

Avoimeen EMANATE-monikeskustutkimukseen osallistui 1500 potilasta, joita ei ollut joko aiemmin hoidettu suun kautta otettavilla antikoagulanteilla tai joita oli hoidettu etukäteen alle 48 tunnin ajan ja jotka olivat menossa rytminsiirtoon ei-läppäperäisen eteisvärinän takia. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan apiksabaania tai hepariinia ja/tai K-vitamiiniantagonistia sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisemiseksi. Potilaille tehtiin sähköinen ja/tai lääkkeellinen rytminsiirto, kun he olivat saaneet vähintään 5 annosta apiksabaania annostuksella 5 mg kahdesti vuorokaudessa (tai 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa, jos annosta piti pienentää (ks. kohta 4.2)), tai vähintään 2 tunnin

päästä 10 mg:n latausannoksesta (tai 5 mg:n latausannoksesta, jos annosta piti pienentää (ks. kohta 4.2)), jos rytminsiirto piti tehdä aiemmin. Apiksabaaniryhmässä 342 potilasta sai latausannoksen (331 potilasta sai 10 mg:n annoksen ja 11 potilasta sai 5 mg:n annoksen).

Apiksabaaniryhmässä (n = 753) ei todettu yhtään aivohalvausta (0 %), ja hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä aivohalvauksia todettiin 6 (0,80 %) (n = 747; riskisuhde 0,00, 95 %:n luottamusväli 0,00, 0,64). Apiksabaaniryhmässä kuolemantapauksia (kuolema mistä tahansa syystä) oli 2 (0,27 %), ja 1 kuolemantapaus (0,13 %) hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä. Systeemistä emboliaa ei raportoitu ollenkaan.

3 potilaalla apiksabaaniryhmässä (0,41 %) ilmeni merkittäviä verenvuotoja ja 11 potilaalla (1,50 %) kliinisesti relevantteja ei-merkittäviä (CRNM) verenvuotoja, kun taas hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä vastaavat luvut olivat 6 (0,83 %) ja 13 (1,80 %).

Tässä eksploraatiivisessa tutkimuksessa hoidon tehokkuus ja turvallisuus olivat vastaavat apiksabaani- ja hepariini- ja/tai K-vitamiiniantagonistiryhmässä rytminsiirron yhteydessä.

#### Syvän laskimotukoksen hoito, keuhkoembolian hoito ja syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisy

Kliinisen tutkimusohjelman (AMPLIFY: apiksabaani vs. enoksapariini/varfariini, AMPLIFY-EXT: apiksabaani vs. lumelääke) tarkoituksena oli osoittaa, että apiksabaani on tehokas ja turvallinen syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian hoidossa (AMPLIFY) ja pitkäkestoisempaan hoitona syvän laskimotukoksen ja/tai keuhkoembolian uusiutumisen ehkäisyssä, sitten kun potilas on ensin saanut 6–12 kuukautta antikoagulanttihoitoa syvään laskimotukokseen ja/tai keuhkoemboliaan (AMPLIFY-EXT). Nämä molemmat olivat satunnaistettuja, kansainvälisiä kaksoissokkotutkimuksia, joissa käytettiin rinnakkaisryhmiä ja joihin osallistuneilla potilailla oli oireinen proksimaalinen syvä laskimotukos tai oireinen keuhkoembolia. Riippumaton, sokkoutettu seurantar ryhmä arvioi kaikki tärkeimmät turvallisuuden ja tehon päätetapahtumat.

#### AMPLIFY-tutkimus

AMPLIFY-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 5 395 potilasta saamaan ensin 10 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta 7 päivän ajan ja sitten 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta 6 kuukauden ajan tai enoksapariinia 1 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ihon alle vähintään 5 päivän ajan (kunnes INR  $\geq$  2) ja varfariinia (INR-tavoitetaso 2,0–3,0) suun kautta 6 kuukauden ajan.

Satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen ikä oli 56,9 vuotta, ja 89,8 %:lla ilmeni provosoimattomia laskimotromboemboliatapahtumia.

Varfariinihoitoon satunnaistettujen potilaiden prosenttiluku (mediaani), joka kertoo vuoden ajalta tavoitetasolla (INR 2,0–3,0) pysytyn ajan prosentteina (time in therapeutic range, TTR), oli 60,9. Apiksabaanin osoitettiin vähentävän oireisten laskimotromboembolioiden uusiutumista tai niihin liittyviä kuolemantapauksia kaikilla TTR-tasoilla, jotka laskettiin tutkimuskeskuskohtaisesti. Tutkimuskeskuskohtaisesti lasketun TTR:n ylimmässä kvartiilissa apiksabaanin riskitiheysuhde enoksapariiniin/varfariiniin oli 0,79 (95 % CI: 0,39; 1,61).

Tutkimus osoitti apiksabaanin vertailukelpoiseksi enoksapariinin/varfariinin kanssa arvioidun yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman eli oireisten laskimotromboembolioiden (kuolemaan johtamaton syvä laskimotukos tai kuolemaan johtamaton keuhkoembolia) uusiutumisen tai laskimotromboemboloihin liittyvän kuoleman suhteen (ks. taulukko 8).

**Taulukko 8: Tehotulokset AMPLIFY-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b> n = 2 609 n (%)	<b>Enoksapariini/varfariini</b> n = 2 635 n (%)	<b>Riskitiheysuhde</b> (95 % CI)
Laskimotromboembolia tai siihen liittyvä kuolema	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
Syvä laskimotukos	20 (0,7)	33 (1,2)	
Keuhkoembolia	27 (1,0)	23 (0,9)	
Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolema	12 (0,4)	15 (0,6)	
Laskimotromboembolia tai mistä tahansa syystä johtunut kuolema	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
Laskimotromboembolia tai sydän- ja verisuoniperäinen kuolema	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
Laskimotromboembolia, laskimotromboemboliaan liittyvä kuolema, tai merkittävä verenvuoto	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

\*Vertailukelpoinen enoksapariinin/varfariinin kanssa (p-arvo < 0,0001)

Apiksabaanin teho laskimotromboembolian aloitushoidossa oli yhdenmukainen potilailla, joilla oli keuhkoembolia (riskitiheysuhde 0,9; 95 % CI [0,5; 1,6]) tai syvä laskimotukos (riskitiheysuhde 0,8; 95 % CI [0,5; 1,3]). Teho oli yleisesti ottaen yhdenmukainen eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, painoindeksi (BMI), munuaistoiminta, alkuperäisen keuhkoembolian laajuus, syvän laskimotukoksen sijanti ja aiempi parenteraalinen hepariinihoito.

Turvallisuuden ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävä verenvuoto. Tutkimuksessa apiksabaani oli tilastollisesti parempi kuin enoksapariini/varfariini turvallisuuden ensisijaisen päätetapahtuman suhteen (riskitiheysuhde 0,31, 95 % CI [0,17; 0,55], p-arvo < 0,0001) (ks. taulukko 9).

**Taulukko 9: Verenvuototulokset AMPLIFY-tutkimuksessa**

	<b>Apiksabaani</b> n = 2 676 n (%)	<b>Enoksapariini/ varfariini</b> n = 2 689 n (%)	<b>Riskitiheysuhde</b> (95 % CI)
Merkittävä	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Merkittävä + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Vähäinen	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Kaikki	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Merkittäviä verenvuotoja ja kliinisesti relevantteja ei-merkittäviä (CRNM) verenvuotoja missä tahansa elimistössä ilmeni yleensä vähemmän apiksabaaniryhmässä kuin enoksapariini/varfariiniryhmässä. Arvioituja ISTH-kriteerien mukaan merkittäviä maha-suolikanavan verenvuotoja ilmeni 6:lla (0,2 %) apiksabaanilla hoidetulla potilaalla ja 17:llä (0,6 %) enoksapariinilla/varfariinilla hoidetulla potilaalla.

#### AMPLIFY-EXT-tutkimus

AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 2 482 potilasta saamaan joko 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta, 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa suun kautta tai lumelääkettä 12 kuukauden ajan, sitten kun potilas oli ensin saanut 6–12 kuukautta antikoagulanttihoitoa. Näistä potilaista 836 (33,7 %) osallistui AMPLIFY-tutkimukseen ennen AMPLIFY-EXT-tutkimusta. Satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen ikä oli 56,7 vuotta, ja 91,7 %:lla oli provosoimattomia laskimotromboemboliatapahtumia.

Tutkimuksessa molemmat apiksabaaniannokset olivat tilastollisesti parempia kuin lumelääke ensisijaisen päätetapahtuman eli oireisen laskimotromboembolian (kuolemaan johtamattoman syvän laskimotukoksen tai kuolemaan johtamattoman keuhkoembolian) uusiutumisen tai mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteen (ks. taulukko 10).

**Taulukko 10: Tehotulokset AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa**

	Apiksabaa ni	Apiksabaa ni	Lumelääke	Riskitiheysuhde (95 % CI)	
	2,5 mg (n = 840)	5,0 mg (n = 813)	(n = 829)	Apiks. 2,5 mg vs. lumelääke	Apiks. 5,0 mg vs. lumelääke
	n (%)				
Laskimotromb oembolian uusiutuminen tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) <sup>‡</sup>	0,19 (0,11; 0,33) <sup>‡</sup>
Syvä laskimotu kos*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Keuhkoe mbolia*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Laskimotromb oembolian uusiutuminen tai siihen liittyvä kuolema	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
Laskimotromb oembolian uusiutuminen tai sydän- ja verisuoniperäi nen kuolema	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Muu kuin kuolemaan johtava syvä laskimotukos <sup>†</sup>	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Muu kuin kuolemaan johtava keuhkoemboli a <sup>†</sup>	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Laskimotromb oemboliaan liittyvä kuolema	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

<sup>‡</sup>p-arvo < 0,0001

\* Jos potilaalla oli useampia kuin yksi yhdistettyyn päätetapahtumaan vaikuttava tapahtuma, vain ensimmäinen tapahtuma ilmoitettiin (esim. jos potilaalla ilmeni syvä laskimotukos ja sen jälkeen keuhkoembolia, vain syvä laskimotukos ilmoitettiin)

† Yksittäisillä tutkittavilla saattoi ilmetä useampi kuin yksi tapahtuma, jolloin he olivat edustettuina molemmissa luokitteluissa

Apiksabaanin teho laskimotromboemبولian uusiutumisen ehkäisyssä säilyi eri alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, BMI ja munuaistoiminta.

Turvallisuuteen liittyvä ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävä verenvuoto hoitojakson aikana. Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus tutkimuksessa ei eronnut tilastollisesti jompaakumpaa apiksabaaniannoksista saaneiden ja lumelääkettä saaneiden välillä. Seuraavien tapahtumien ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä (ks. taulukko 11): merkittävät + kliinisesti relevantit ei-merkittävät verenvuodot (CRNM), vähäiset verenvuodot ja kaikki verenvuodot.

**Taulukko 11: Verenvuototulokset AMPLIFY-EXT-tutkimuksessa**

	Apiksabaan i	Apiksabaan i	Lumelääke	Riskitiheysuhde (95 % CI)	
	2,5 mg (n = 840)	5,0 mg (n = 813)	(n = 829)	Apiks. 2,5 mg vs. lumelääke	Apiks. 5,0 mg vs. lumelääke
		n (%)			
Merkittävä	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Merkittävä + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Vähäiset	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Kaikki	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Arvioituja ISTH-kriteerien mukaan merkittäviä maha-suolikanavan verenvuotoja ilmeni yhdellä (0,1 %) 5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa saaneella, ei yhdelläkään 2,5 mg apiksabaania kahdesti vuorokaudessa saaneella ja yhdellä (0,1 %) lumelääkettä saaneella potilaalla.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Eliquis-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa laskimo- ja valtimoembolioiden ja tromboosien osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Apiksabaanin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suunnilleen 50 % annoksen ollessa enintään 10 mg. Apiksabaani imeytyy nopeasti, ja sen huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3–4 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Tabletinn ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta apiksabaanin AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin annoksen ollessa 10 mg. Apiksabaani voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan.

Apiksabaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja altistus suurenee suhteessa annokseen suun kautta otettavaan 10 mg:n annokseen saakka. Kun annos on  $\geq 25$  mg, apiksabaanin liukeneminen rajoittaa imeytymistä, mikä johtaa pienempään biologiseen hyötyosuuteen. Vaihtelevuus apiksabaanialtistuksen parametreissa on vähäistä tai kohtalaista, mikä näkyy potilaskohtaisessa vaihtelussa (CV %), joka oli 20 %, ja potilaiden välisessä vaihtelussa, joka oli noin 30 %.



Kun apiksabaania annettiin suun kautta 10 mg kahtena murskattuna 5 mg:n tablettina, jotka oli sekoitettu 30 ml:aan vettä, altistus oli vastaava kuin kahden suun kautta otetun kokonaisen 5 mg tabletin jälkeen. Kun apiksabaania annettiin suun kautta 10 mg kahtena murskattuna 5 mg:n tablettina omenasoseen (30 g) kanssa,  $C_{max}$ -arvo oli 21 % ja AUC-arvo 16 % pienempi kuin kahdella kokonaisena otetulla 5 mg tabletilla. Pienempää altistusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Kun murskattu 5 mg:n apiksabaanitabletti sekoitettiin 60 ml:aan G5W:tä ja annettiin nenämahaletkun kautta, altistus vastasi tuloksia muista kliinisistä tutkimuksista, joissa terveet koehenkilöt saivat 5 mg tabletin kerta-annoksena suun kautta.

Abiksabaanin ennustettava ja annoksesta riippuvainen farmakokineettinen profiili huomioon ottaen biologisesta hyötyosuudesta saatuja aiempia tutkimustuloksia voidaan soveltaa myös pienempiin abiksabaaniannoksiin.

### Jakautuminen

Ihmisellä apiksabaanista sitoutuu plasman proteiineihin suunnilleen 87 %. Jakautumistilavuus ( $V_{ss}$ ) on suunnilleen 21 litraa.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Apiksabaanilla on useita eliminaatioreittejä. Annetusta apiksabaaniannoksesta ihmisellä noin 25 % eliminoitui metaboliitteina ja suurin osa ulosteiden kautta. Apiksabaanin munuaiseritys on suunnilleen 27 % kokonaispuhdistumasta. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin lisäksi sappieritystä ja ei-kliinisissä tutkimuksissa suoraa erittymistä suolesta.

Apiksabaanin kokonaispuhdistuma on noin 3,3 l/h ja sen puoliintumisaika on suunnilleen 12 tuntia.

Tärkeimmät biotransformaatiopaikat ovat o-demetylaatio ja hydroksylaatio 3-oksopiperidinyliosassa. Apiksabaani metaboloituu pääasiassa CYP 3A4/5:n kautta ja vähäisessä määrin CYP1A2:n, 2C8:n, 2C9:n, 2C19:n ja 2J2:n kautta. Muuttumaton apiksabaani on tärkein vaikuttavaan aineeseen liittyvä komponentti plasmassa eikä aktiivisia kiertäviä metaboliitteja ole verenkierrossa. Apiksabaani on kuljettajaproteiinien, P-gp:n ja BCRP:n (breast cancer resistance protein), substraatti.

### Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiaat) pitoisuudet plasmassa olivat suurempia kuin nuoremmilla potilailla ja keskimääräiset AUC-arvot olivat suunnilleen 32 % suuremmat.  $C_{max}$ -arvoissa ei ollut eroa.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut apiksabaanin huippupitoisuuksiin. Kreatiniinipuhdistuman mittauksiin perustuvien arvioiden mukaan apiksabaanialtistuksen lisääntyminen korreloi munuaistoiminnan heikentymiseen. Apiksabaanipitoisuus plasmassa (AUC) kasvoi 16 % lievää (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min), 29 % keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja 44 % vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden kreatiniinipuhdistuma oli normaali. Munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut selvää vaikutusta plasman apiksabaanipitoisuuden ja anti-Fxa-aktiiviteetin väliseen suhteeseen.

Kun loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastaneille tutkittaville annettiin heti hemodialyysin jälkeen 5 mg apiksabaania kerta-annoksena, apiksabaanin AUC-arvo suureni 36 % verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Kun hemodialyysi aloitettiin kaksi tuntia apiksabaanin 5 mg:n kerta-annoksen annostelun jälkeen, ESRD-potilaiden apiksabaanin AUC-arvo pieneni 14 %. Tämä vastaa apiksabaanin puhdistumaa 18 ml/min dialyysissa. Siksi hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas keino hoitaa apiksabaanin yliannostusta.

### Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa 8 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child-Pugh-luokka A: 5 pistettä [n = 6] ja 6 pistettä [n = 2]) ja 8 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child-Pugh-luokka B: 7 pistettä [n = 6] ja 8 pistettä [n = 2]) potilasta verrattiin 16 terveeseen koehenkilöön, apiksabaanin 5 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikka tai farmakodynamiikka ei muuttunut maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä. Muutokset anti-FXa-aktiiviteetissa ja INR-arvoissa olivat verrannolliset lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä koehenkilöillä.

### Sukupuoli

Apiksabaanialtistus oli naisilla suunnilleen 18 % suurempi kuin miehillä.

### Etninen alkuperä ja rotu

Vaiheen I tutkimustulokset eivät osoittaneet selviä eroja apiksabaanin farmakokinetiikassa valkoihoisten/kaukaasialaisten, aasialaisten ja mustien/afroamerikkalaisisten tutkittavien välillä. Populaatiofarmakokineettisen analyysin löydökset potilailla, jotka saivat apiksabaania, olivat yleensä yhdenmukaiset vaiheen I tutkimustulosten kanssa.

### Kehonpaino

Kun apiksabaanialtistusta verrattiin henkilöihin, joiden paino oli 65–85 kg, todettiin, että painon ollessa yli 120 kg altistus oli suunnilleen 30 % pienempi ja painon ollessa alle 50 kg altistus oli suunnilleen 30 % suurempi.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Plasman apiksabaanipitoisuuden ja useiden farmakodynaamisten päätemuuttujien (anti-FXa-aktiivisuus, INR, PT, APTT) välistä farmakokineettistä/farmakodynaamista (PK/PD) suhdetta on arvioitu useiden eri annosten (0,5–50 mg) annon jälkeen. Lineaarinen leikkauspistemalli kuvasi plasmassa todetun apiksabaanipitoisuuden ja anti-FXa-aktiivisuuden välistä suhdetta parhaiten. PK/PD-analyysien tulokset olivat yhdenmukaiset terveillä henkilöillä saatujen tietojen kanssa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta, fertilitteettiä, alkion-/sikiönkehitystä ja nuoriin eläimiin kohdistuvaa toksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan annon toksisuustutkimuksissa havaitut päävaikutukset liittyivät apiksabaanin farmakodynaamiseen vaikutukseen, joka kohdistuu verenhyötymisparametreihin. Verenvuotoalttiuden suureneminen todettiin näissä toksisuustutkimuksissa vähäiseksi tai sitä ei todettu lainkaan. Koska tämä tulos saattaa kuitenkin johtua siitä, etteivät ei-kliinisissä tutkimuksissa käytettävät eläinlajit ole tälle vaikutukselle yhtä herkkiä kuin ihminen, tulosta on tulkittava varoen suhteessa ihmiseen.

Rotan maidossa todettiin korkea maidon ja emon plasman pitoisuuksien välinen suhde ( $C_{max}$  oli suunnilleen 8, AUC suunnilleen 30), mikä saattoi johtua aktiivisesta kuljetuksesta rintamaitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosi  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Kroskarmelloosinatrium  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini  
Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus. Yhdessä pahvikotelossa on 14, 20, 28, 56, 60, 168 tai 200 kalvopäällysteistä tablettia.  
Perforoitu Alu-PVC/PVDC-läpipainopakkaus, johon on yksittäispakattu 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. toukokuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. tammikuuta 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksa

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanti

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoimisessa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki apiksabaania odotettavasti määräävät lääkärit saavat seuraavan koulutuspaketin:

- valmisteyhteenvedo
- hoitavan lääkärin opas
- potilaskortteja.

Hoitavan lääkärin oppaan keskeiset osat:

- yksityiskohtaiset tiedot potilasryhmistä, joilla verenvuotoriski voi olla suurentunut
- annossuositukset ja annostusohjeet eri käyttöaiheissa
- suositukset annosmuutoksista riskiryhmille, myös munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaille
- ohjeistus Eliquis-hoidon vaihtamiseksi toiseen lääkevalmisteeseen tai päinvastoin
- ohjeistus leikkauksia, kajoavia toimenpiteitä tai hoidon tilapäistä keskeyttämistä varten
- yliannostustilanteiden ja verenvuodon hoito
- verenhyytymistutkimusten käyttö ja tulkinta
- kehoitus antaa jokaiselle potilaalle potilaskortti ja neuvontaa:
  - verenvuodon merkeistä ja oireista ja siitä, milloin potilaan on hakeuduttava terveydenhoidon ammattihenkilön luo
  - hoitomyöntyvyyden tärkeydestä
  - potilaskortin koko ajan mukana pitämisen välttämättömyydestä
  - tarpeesta kertoa terveydenhoidon ammattihenkilöille Eliquis-hoidosta, jos potilaalle on tehtävä jokin leikkaus tai kajoava toimenpide.

Potilaskortin keskeiset osat:

- verenvuodon merkit ja oireet ja tieto siitä, milloin potilaan on hakeuduttava terveydenhoidon ammattihenkilön luo
- potilaan on tärkeää noudattaa hoito-ohjeita
- potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukanaan
- potilaan on kerrottava Eliquis-hoidosta terveydenhoidon ammattihenkilöille, jos hänelle on tehtävä jokin leikkaus tai kajoava toimenpide.

**LIITE III**  
**MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 2,5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eliquis 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
apiksabaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg apiksabaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia ja natriumia. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

tabletti, kalvopäällysteinen

10 kalvopäällysteistä tablettia  
20 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
168 kalvopäällysteistä tablettia  
200 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eliquis 2,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS 2,5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eliquis 2,5 mg tabletit  
apiksabaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS 2,5 mg (symboli)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eliquis 2,5 mg tabletit  
apiksabaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

aurinko-symboli  
kuu-symboli

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO 5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eliquis 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
apiksabaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg apiksabaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia ja natriumia. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia  
20 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
168 kalvopäällysteistä tablettia  
200 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eliquis 5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS 5 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eliquis 5 mg tabletit  
apiksabaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



## POTILASKORTTI

### Eliquis (apiksabaani)

#### Potilaskortti

**Pidä tämä kortti aina mukanas.**

**Näytä tämä kortti apteekkihenkilökunnalle, hammaslääkärille tai muulle sinua hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle.**

**Saan verenhiyymistä estävää Eliquis-hoitoa (apiksabaani) verisuonitukosten estämiseksi**

**Ole hyvä ja täytä tämä osio itse tai pyydä lääkäriäsi tekemään se**

Nimi:

Syntymäaika:

Käyttöaihe:

Annos: mg kahdesti vuorokaudessa

Lääkärin nimi:

Lääkärin puhelinnumero:

#### Tietoa potilaille

- Ota Eliquis säännöllisesti ohjeiden mukaan. Jos unohdat annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka sitten hoitoa tavanomaisen aikataulun mukaan.
- Älä lopeta Eliquis-lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä sinulla on riski saada aivohalvaus tai muita komplikaatioita.
- Eliquis auttaa ohentamaan verta. Tämä voi kuitenkin suurentaa verenvuotoriskiäsi.
- Verenvuodon merkkeihin ja oireisiin kuuluvat mustelmat tai ihonalainen verenvuoto, mustaksi värjäytyvä uloste, verinen virtsa, nenäverenvuoto, huimaus, väsymys, kalpeus tai heikotus, äkillinen vaikea päänsärky, veriyskä tai verioksennus.
- Jos verenvuoto ei lopu itsestään, **hakeudu heti hoitoon.**
- Jos tarvitset leikkaushoitoa tai sinulle pitää tehdä mikä tahansa kajoava toimenpide, kerro lääkärillesi, että käytät Eliquis-lääkettä.

Maaliskuu 2020

#### Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Eliquis (apiksabaani) on suun kautta otettava antikoagulantti, joka vaikuttaa estämällä suoraan ja selektiivisesti hyytymistekijä Xa:ta.
- Eliquis saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Jos verenvuoto on voimakasta, lääkkeen käyttö on lopetettava välittömästi.
- Lääkeainepitoisuuksia elimistössä ei tarvitse mitata rutiinimaisesti Eliquis-hoidon aikana. Poikkeustilanteissa, esimerkiksi yliannostuksen ja hätäleikkauksen yhteydessä, anti-FXa-määrityksestä kalibroidulla kvantitatiivisella testillä voi olla hyötyä. Näitä ei suositella: protrombiiniaika (PT), international normalised ratio (INR) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT) – katso valmisteyhteenveto.
- Apiksabaanin anti-FXa-aktiivisuuden vaikutuksen kumoamiseksi on saatavilla lääkeaine.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Eliquis 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit** apiksabaani

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Eliquis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Eliquis-valmistetta
3. Miten Eliquis-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Eliquis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Eliquis on ja mihin sitä käytetään**

Eliquis-valmisteen vaikuttava aine on apiksabaani, joka kuuluu antikoagulanttien lääkeryhmään. Tämä lääke auttaa ehkäisemään verihyytymien muodostumista estämällä tekijä Xa:ta, jota tarvitaan veren hyytymisessä.

Eliquis-valmistetta käytetään aikuisille

- verihyytymien (syvän laskimotukoksen) muodostumisen estämiseksi lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen. Tällaisten leikkausten jälkeen sinulla saattaa olla suurentunut verihyytymien muodostumisen riski jalkojen laskimoissa. Hyytymä voi aiheuttaa jalan turvotusta ja mahdollisesti kipua. Jos verihyytymä kulkeutuu jalasta keuhkoihin, verenkierto keuhkoissa voi estyä. Tämä aiheuttaa hengenahdistusta ja mahdollisesti rintakipua. Tämä tila (keuhkoembolia) voi olla hengenvaarallinen, ja se vaatii välitöntä lääkärinhoitoa.
- verihyytymien muodostumisen estämiseksi sydämessä potilaille, joilla on epäsäännöllinen sydämensyke (eteisvärinä) ja vähintään yksi lisäriskitekijä. Verihyytymät voivat irrota ja kulkeutua aivoihin ja aiheuttaa aivohalvauksen, tai ne voivat johonkin muuhun elimeen kulkeuduttuaan estää normaalin verenvirtauksen elimeen (ns. systeeminen embolia). Aivohalvaus voi olla hengenvaarallinen, ja se vaatii välitöntä lääkärinhoitoa.
- alaraajojen laskimotukosten (syvien laskimotukosten) ja keuhkoveritulppien (keuhkoembolian) hoitoon ja alaraajojen ja/tai keuhkojen verisuonitukosten uusiutumisen ehkäisyyn.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Eliquis-valmistetta

### Älä ota Eliquis-valmistetta

- jos olet allerginen apiksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on voimakasta verenvuotoa
- jos sinulla on jokin sellainen sairaus, joka suurentaa vakavan verenvuodon riskiä (kuten vuotava tai äskettäin todettu haavauma mahalaukussa tai suolistossa tai äskettäinen aivoverenvuoto)
- jos sinulla on maksasairaus, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin (hepaattinen koagulopatia)
- jos sinulla on verihyytymien muodostumista estävä lääkitys (esim. varfariini, rivaroksabaani, dabigatraani tai hepariini), paitsi jos tämä lääkitys vaihdetaan, jos sinulla on laskimo- tai valtimokatetri ja saat sen kautta hepariinia katettrin pitämiseksi avoimena tai jos verisuoneesi viedään letku (katetriablaatio) epäsäännöllisen sydämensykkeen (rytmihäiriön) hoitamiseksi.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä, jos sinulla on jokin seuraavista:

- lisääntynyt verenvuotoriski, kuten
  - verenvuotohäiriöitä, mukaan lukien tilat, jotka johtuvat verihiiutaleiden toiminnan vähenemisestä
  - erittäin korkea verenpaine, jota ei ole saatu tasapainoon lääkeshoidolla
  - olet yli 75-vuotias
  - painat enintään 60 kg
- vaikea munuaistauti tai jos saat dialyysihoitoa
- maksavaiva nyt tai joskus aiemmin
  - Jos merkkejä maksatoiminnan muutoksista todetaan, hoidossa noudatetaan erityistä varovaisuutta
- selkärankaan on viety katetri tai annettu injektio (nukutusta tai kivunlievitystä varten). Tällöin lääkäri kehottaa ottamaan tätä lääkettä aikaisintaan 5 tunnin kuluttua katettrin poistamisesta.
- sydämen tekoläppä
- lääkäri on todennut verenpaineesi epävakaaksi tai sinulle suunnitellaan jotain muuta hoitoa tai leikkausta verihyytymän poistamiseksi keuhkoista.

Ole erityisen varovainen Eliquis-valmisteen suhteen

- Jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopisiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Jos joudut leikkaukseen tai toimenpiteeseen, joka voi aiheuttaa verenvuotoa, lääkäri saattaa pyytää sinua keskeyttämään tämän lääkkeen käytön tilapäisesti. Jos et ole varma, voiko toimenpide aiheuttaa verenvuotoa, kysy asiaa lääkäriltä.

### Lapset ja nuoret

Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### Muut lääkevalmisteet ja Eliquis

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jotkut lääkkeet saattavat lisätä ja jotkut saattavat heikentää Eliquis-valmisteen vaikutusta. Lääkäri päättää, annetaanko sinulle Eliquis-hoitoa, kun käytät tällaisia lääkkeitä ja kuinka tarkkaan vointiasi pitää seurata hoidon aikana.

Seuraavat lääkkeet saattavat lisätä Eliquis-valmisteen vaikutusta ja lisätä verenvuodon riskiä:

- eräät **sienilääkkeet** (esim. ketokonatsoli, jne.)
- eräät **HIV/AIDS-lääkkeet** (esim. ritonaviiri)
- muut **veren hyytymistä vähentävät lääkkeet** (esim. enoksapariini, jne.)
- **tulehdus-** tai **kipulääkkeet** (esim. asetyylisalisyylihappo tai naprokseeni). Verenvuotoriskisi voi olla suurentunut erityisesti silloin, jos olet yli 75-vuotias ja käytät asetyylisalisyylihappoa.
- **korkean verenpaineen tai sydänvaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet** (esim. diltiatseemi)
- **masennuslääkkeet** nimeltä **selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät** tai **serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät**.

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää Eliquis-valmisteen verihyytymien muodostumista ehkäisevää vaikutusta:

- **epilepsia-** tai **kouristuslääkkeet** (esim. fenytoiini, jne.)
- **mäkikuisma** (rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon)
- **tuberkuloosin** tai **muiden infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet** (esim. rifampisiini).

### Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Eliquis-valmisteen vaikutuksia raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta. Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana. **Ota heti yhteys lääkäriin**, jos tulet raskaaksi tätä lääkettä käyttäessäsi.

Ei tiedetä, erittyykö Eliquis äidinmaitoon. Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä imetyksen aikana. He neuvovat sinua lopettamaan imetyksen tai lopettamaan / olemaan aloittamatta tämän lääkkeen käytön.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Eliquis-valmisteella ei ole osoitettu olevan vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### Eliquis sisältää laktoosia (sokerityyppi) ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Eliquis-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

### Annos

Niele tabletti veden kera. Eliquis voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan.

Yritä ottaa tabletit samaan aikaan joka päivä parhaan hoitovaikutuksen saavuttamiseksi.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tablettia kokonaisuutena, keskustele lääkärin kanssa muista tavoista ottaa Eliquis-tabletti. Tabletti voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen, omenamehuun tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista.

### Ohjeet murskaukseen:

- Murskaa tabletit morttelissa.
- Siirrä kaikki jauhe varovasti sopivaan astiaan ja valmista seos sekoittamalla jauhe pieneen määrään, n. 30 ml (2 rkl) vettä tai jotakin muuta edellä mainittua nestettä.
- Niele seos.

- Huuhtele tabletin murskaamiseen käytetty mortteli ja astia pienellä määrällä vettä tai jotakin muuta mainittua nestettä (n. 30 ml) ja niele huuhteluneste.

Tarvittaessa lääkäri voi antaa murskatun Eliquis-tabletin myös nenämahaletkun kautta sekoitettuna 60 ml:aan vettä tai 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen.

### **Ota Eliquis seuraavien suositusten mukaan:**

#### Verihyytymien muodostumisen estämiseksi lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen

Suositteltu annos on yksi 2,5 mg:n Eliquis-tabletti kahdesti vuorokaudessa, esimerkiksi yksi tabletti aamuin illoin.

Ota ensimmäinen tabletti 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Suuren **lonkkaleikkauksen** jälkeen tabletteja otetaan yleensä 32–38 päivän ajan.

Suuren **polvileikkauksen** jälkeen tabletteja otetaan yleensä 10–14 päivän ajan.

#### Verihyytymien muodostumisen estämiseksi sydämessä potilaalle, jolla on epäsäännöllinen sydämensyke ja vähintään yksi lisäriskitekijä

Suositteltu annos on yksi **5 mg:n** Eliquis-tabletti kahdesti vuorokaudessa.

Suositteltu annos on yksi **2,5 mg:n** Eliquis-tabletti kahdesti vuorokaudessa, jos

- **munuaistoimintasi on heikentynyt vaikeasti**
- **seuraavista kohdista vähintään kaksi koskee sinua:**
  - verikokeiden tulokset viittaavat heikkoon munuaistoimintaan (seerumin kreatiniiniarvo on vähintään 133 mikromol/l [1,5 mg/dl])
  - olet vähintään 80-vuotias
  - painat enintään 60 kg.

Suositteltu annos on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa, esimerkiksi yksi tabletti aamuin illoin.

Lääkäri päättää hoitosi keston.

#### Alaraajojen laskimotukosten ja keuhkojen verisuonitukosten hoito

Suositteltu annos on **kaksi Eliquis 5 mg -tablettia** kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten

7 hoitopäivän ajan, esimerkiksi kaksi tablettia aamuin illoin.

Seitsemän päivän jälkeen suositeltu annos on **yksi Eliquis 5 mg -tabletti** kahdesti vuorokaudessa, esimerkiksi yksi tabletti aamuin illoin.

#### Verihyytymien uusiutumisen ehkäisyyn 6 kuukauden hoidon jälkeen

Suositteltu annos on yksi Eliquis **2,5 mg** -tabletti kahdesti vuorokaudessa, esimerkiksi yksi tabletti aamuin illoin.

Lääkäri päättää hoitosi keston.

### **Lääkäri saattaa muuttaa veren hyytymistä estävää lääkitystäsi seuraavasti:**

- *Vaihto Eliquis-valmisteesta johonkin muuhun veren hyytymisen estolääkkeeseen*

Lopeta Eliquis-valmisteen käyttö. Aloita uuden veren hyytymisen estolääkkeen (esim. hepariinin) käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta.

- *Vaihto veren hyytymisen estolääkkeestä Eliquis-valmisteeseen*

Lopeta veren hyytymisen estolääkkeen käyttö. Aloita Eliquis-valmisteen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta ja jatka hoitoa normaalisti.

- *Vaihto K-vitamiiniantagonistia (esim. varfariinia) sisältävästä veren hyytymisen estolääkkeestä Eliquis-valmisteeseen*

Lopeta K-vitamiiniantagonistia sisältävän lääkkeen käyttö. Lääkäri lähettää sinut verikokeisiin ja antaa ohjeet Eliquis-valmisteen käytön aloittamisesta.

- *Vaihto Eliquis-valmisteesta K-vitamiiniantagonistia (esim. varfariinia) sisältävään veren hyytymisen estolääkkeeseen*

Jos lääkäri kehottaa sinua aloittamaan K-vitamiiniantagonistia sisältävän lääkkeen käytön, jatka Eliquis-valmisteen käyttöä vielä vähintään 2 vuorokauden ajan siitä, kun olet ottanut ensimmäisen annoksen K-vitamiiniantagonistia sisältävää lääketä. Lääkäri lähettää sinut verikokeisiin ja antaa ohjeet Eliquis-valmisteen käytön lopettamisesta.

#### **Potilaat, joille tehdään rytminsiirto**

Ota tätä lääkettä lääkärin määrääminä aikoina, jos sydämesi syke ei ole normaali ja se pitää kääntää normaaliksi toimenpiteellä, jota kutsutaan rytminsiirroksi. Lääke estää verihyytymiä aivojen verisuonissa ja kehon muissa verisuonissa.

#### **Jos otat enemmän Eliquis-valmistettä kuin sinun pitäisi**

**Kerro heti lääkärille**, jos olet ottanut enemmän tätä lääkettä kuin sinulle on määrätty. Ota lääkepakkaus mukaasi, vaikka se olisi jo tyhjä.

Jos otat suositeltua enemmän Eliquis-tabletteja, verenvuodon riski voi suurentua. Jos verenvuotoa ilmenee, saatat tarvita leikkaushoitoa, verensiirtoja tai muuta hoitoa, joka voi kumota anti-Fxa-aktiivisuuden vaikutuksen.

#### **Jos unohdat ottaa Eliquis-annoksen**

- ota annos heti kun muistat ja
  - ota seuraava Eliquis-annos tavanomaiseen aikaan
  - jatka lääkkeen käyttöä sen jälkeen normaalisti.

**Jos et ole varma, miten toimia tai olet unohtanut useamman kuin yhden annoksen**, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### **Jos lopetat Eliquis-valmisteen käytön**

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa, koska verihyytymän muodostumisen riski voi suurentua, jos lopetat hoidon liian aikaisin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Eliquis-valmistettä käytetään kolmeen eri sairauteen. Valmisteen tiedossa olevat haittavaikutukset ja näiden esiintymistiheydet saattavat vaihdella näillä käyttöaiheilla, joten ne on lueteltu jäljempänä erikseen. Näissä sairauksissa tämän lääkkeen yleisin koko elimistöön vaikuttava haittavaikutus on verenvuoto, joka voi olla henkeä uhkaava ja vaatia välitöntä lääkärin hoitoa.

Seuraavia haittavaikutuksia tiedetään esiintyvän silloin, kun Eliquis-valmistettä otetaan verihyytymien muodostumisen estämiseksi lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen.

#### **Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)**

- anemia, joka voi aiheuttaa väsymystä tai kalpeutta
- verenvuoto, mukaan lukien:
  - mustelmat ja turvotus
- pahoinvointi.

#### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)**

- verihutaleiden määrän lasku (voi vaikuttaa veren hyytymiseen)
- verenvuoto:

- leikkauksen jälkeen, mukaan lukien mustelmat ja turvotus, veren tai nesteen vuotaminen leikkaushaavasta/-viillosta (haavaerite) tai pistokohdasta
- mahalaukussa, suolistossa tai kirkasta/punaista verta ulosteessa
- verta virtsassa
- nenästä
- emättimestä
- matala verenpaine, joka voi aiheuttaa heikotuksen tunnetta tai sydämensykkeen tihentymistä
- verikokeissa voidaan todeta:
  - poikkeavaa maksan toimintaa
  - joidenkin maksaentsyymiarvojen nousua
  - punaisten verisolujen hajoamistuotteen, bilirubiinin, määrän suurenemista, mikä voi aiheuttaa ihon tai silmien keltaisuutta
- kutina.

#### **Harvinaiset hättävähäikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)**

- allergiset reaktiot (yliherkkyys), jotka voivat aiheuttaa: kasvojen, huulien, suun, kielen ja/tai kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia. **Ota heti yhteys lääkäriin**, jos sinulla ilmenee jokin näistä oireista.
- verenvuoto:
  - lihakseen
  - silmissä
  - ikenistä ja verta ysköksissä
  - peräsuolesta
- hiustenlähtö.

#### **Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**

- verenvuoto:
  - aivoissa tai selkäytimessä
  - keuhkoissa tai nielussa
  - suussa
  - vatsaonteloon tai vatsaontelon taakse
  - peräpukamasta
  - verta ulosteessa tai virtsassa testeissä
- ihottuma, joka voi aiheuttaa rakkoja ja näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma piste, jota ympäröi tummareunainen vaaleampi alue) (*erythema multiforme*).

Seuraavia hättävähäikutuksia tiedetään esiintyvän silloin, kun Eliquis-valmistetta otetaan verihyytymien muodostumisen estämiseksi sydämessä potilaalle, jolla on epäsäännöllinen sydämensyke ja vähintään yksi lisäriskitekijä.

#### **Yleiset hättävähäikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)**

- verenvuoto, mukaan lukien:
  - silmissä
  - mahalaukussa tai suolessa
  - peräsuolesta
  - verta virtsassa
  - nenästä
  - ikenistä
  - mustelmat ja turvotus
- anemia, joka voi aiheuttaa väsymystä tai kalpeutta
- matala verenpaine, joka voi aiheuttaa heikotuksen tunnetta tai sydämensykkeen tihentymistä
- pahoinvointi
- verikokeissa voidaan todeta:
  - gammaglutamyyli transferaasiarvon (GGT) suureneminen.

#### **Melko harvinaiset hättävähäikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)**

- verenvuoto:



- aivoissa tai selkäytimessä
- suussa tai verta ysköksissä
- vatsaonteloon tai emättimestä
- kirkasta/punaista verta ulosteessa
- verenvuotoa leikkauksen jälkeen, mukaan lukien mustelmat ja turvotus, veren tai nesteen vuotaminen leikkaushaavasta/viillosta (haavaerite) tai pistokohdasta
- peräpukamasta
- verta ulosteessa tai virtsassa testeissä
- verihiutaleiden määrän lasku (voi vaikuttaa veren hyytymiseen)
- verikokeissa voidaan todeta:
  - poikkeavaa maksan toimintaa
  - joidenkin maksaentsyymiarvojen nousua
  - punaisten verisolujen hajoamistuotteen, bilirubiinin, määrän suurenemista, mikä voi aiheuttaa ihon tai silmien keltaisuutta
- ihottuma
- kutina
- hiustenlähtö
- allergiset reaktiot (yliherkkyys), jotka voivat aiheuttaa: kasvojen, huulien, suun, kielen ja/tai kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia. **Ota heti yhteys lääkäriin**, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista.

#### **Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)**

- verenvuoto:
  - keuhkoissa tai nielussa
  - vatsaontelon taakse
  - lihakseen.

#### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)**

- ihottuma, joka voi aiheuttaa rakkoloja ja näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma piste, jota ympäröi tummareunainen vaaleampi alue) (*erythema multiforme*).

Seuraavia haittavaikutuksia tiedetään esiintyvän silloin, kun Eliquis-valmistetta otetaan verihyytymien estämiseksi alaraajojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa.

#### **Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)**

- verenvuoto, mukaan lukien:
  - nenästä
  - ikenistä
  - verta virtsassa
  - mustelmat ja turvotus
  - mahalaukussa tai suolessa tai peräsuolesta
  - suussa
  - emättimestä
- anemia, joka voi aiheuttaa väsymystä tai kalpeutta
- verihiutaleiden määrän lasku (voi vaikuttaa veren hyytymiseen)
- pahoinvointi
- ihottuma
- verikokeissa voidaan todeta:
  - gammaglutamyyli-transferraasiarvon (GGT) tai alaniini-aminotransferraasiarvon (ALAT) suureneminen.

#### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)**

- matala verenpaine, joka voi aiheuttaa heikotuksen tunnetta tai sydämensykkeen tihentymistä
- verenvuoto:
  - silmissä
  - suussa tai verta ysköksissä

- kirkasta/punaista verta ulosteessa
- verta ulosteessa tai virtsassa testeissä
- verenvuotoa leikkauksen jälkeen, mukaan lukien mustelmat ja turvotus, veren tai nesteen vuotaminen leikkaushaavasta/viillosta (haavaerite) tai pistokohdasta
- peräpukamasta
- lihakseen
- kutina
- hiustenlähtö
- allergiset reaktiot (yliherkkyys), jotka voivat aiheuttaa kasvojen, huulten, suun, kielen ja/tai nielun turvotusta ja hengitysvaikeuksia. **Ota heti yhteys lääkäriin**, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista.
- verikokeissa voidaan todeta:
  - poikkeavaa maksan toimintaa
  - joidenkin maksaentsyymiarvojen nousua
  - punaisten verisolujen hajoamistuotteen, bilirubiinin, määrän suurenemista, mikä voi aiheuttaa ihon tai silmien keltaisuutta.

#### **Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)**

verenvuoto:

- aivoissa tai selkäytimessä
- keuhkoissa.

#### **Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**

- verenvuoto:
  - vatsaonteloon tai vatsaontelon taakse.
- ihottuma, joka voi aiheuttaa rakkoja ja näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma piste, jota ympäröi tummareunainen vaaleampi alue (*erythema multiforme*)).

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Eliquis-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Eliquis-valmiste sisältää**

- Vaikuttava aine on apiksabaani. Yksi tabletti sisältää 2,5 mg apiksabaania.
- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: **laktoosi** (ks. kohta 2 "Eliquis sisältää laktoosia (sokerityyppi) ja natriumia"), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 "Eliquis

- sisältää laktoosia (sokerityyppi) ja natriumia"), natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti (E470b).
- Kalvopäällyste: **laktoosimonohydraatti** (ks. kohta 2 "Eliquis sisältää laktoosia (sokerityyppi) ja natriumia"), hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini, keltainen rautaoksidi (E172).

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, pyöreitä tabletteja (halkaisija 5,95 mm), joiden toisella puolella on merkintä "893" ja toisella puolella "2½".

- Eliquis-tabletteja on saatavana läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu 10, 20, 60, 168 ja 200 kalvopäällysteisen tabletin pahvikoteloon.
- Tabletteja on saatavana sairaalakäyttöön myös yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu 60 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pahvikoteloon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Näin käytät potilaskorttia**

Eliquis-pakkauksessa on pakkausselosteen lisäksi potilaskortti, tai voit saada samanlaisen potilaskortin lääkäriltäsi.

Se sisältää sinulle hyödyllistä tietoa ja kertoo muille lääkäreille Eliquis-hoidostasi. **Pidä potilaskortti aina mukanas.**

1. Ota kortti.
2. Irrota oma kieliversiosi (repäisylinjoja pitkin).
3. Täytä seuraavat kohdat tai pyydä lääkäriäsi täyttämään ne:
  - Nimi:
  - Syntymäaika:
  - Käyttöaihe:
  - Annos: .....mg kahdesti vuorokaudessa
  - Lääkärin nimi:
  - Lääkärin puhelinnumero:
4. Taita kortti ja pidä sitä aina mukanas.

#### **Myyntiluvan haltija**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanti

#### **Valmistaja**

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksa

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel. 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Eliquis 5 mg kalvopäällysteiset tabletit apiksabaani

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Eliquis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Eliquis-valmistetta
3. Miten Eliquis-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Eliquis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Eliquis on ja mihin sitä käytetään**

Eliquis-valmisteen vaikuttava aine on apiksabaani, joka kuuluu antikoagulanttien lääkeryhmään. Tämä lääke auttaa ehkäisemään verihyytymien muodostumista estämällä tekijä Xa:ta, jota tarvitaan veren hyytymisessä.

Eliquis-valmistetta käytetään aikuisille

- verihyytymien muodostumisen estämiseksi sydämessä potilailla, joilla on epäsäännöllinen sydämensyke (eteisvärinä) ja vähintään yksi lisäriskitekijä. Verihyytymät voivat irrota ja kulkeutua aivoihin ja aiheuttaa aivohalvauksen, tai ne voivat johonkin muuhun elimeen kulkeuduttuaan estää normaalin verenvirtauksen elimeen (ns. systeeminen embolia). Aivohalvaus voi olla hengenvaarallinen, ja se vaatii välitöntä lääkärinhoitoa.
- alaraajojen laskimotukosten (syvien laskimotukosten) ja keuhkoveritulppien (keuhkoembolian) hoitoon ja alaraajojen ja/tai keuhkojen verisuonitukosten uusiutumisen ehkäisyyn.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Eliquis-valmistetta**

**Älä ota Eliquis-valmistetta**

- **jos olet allerginen** apiksabaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on **voimakasta verenvuotoa**
- jos sinulla on jokin sellainen **sairaus**, joka suurentaa vakavan verenvuodon riskiä (kuten **vuotava tai äskettäin todettu haavauma** mahalaukussa tai suolistossa tai **äskettäinen aivoverenvuoto**)
- jos sinulla on **maksasairaus**, joka aiheuttaa lisääntyneen verenvuotoriskin (hepaattinen koagulopatia)
- jos **sinulla on verihyytymien muodostumista estävä lääkitys** (esim. varfariini, rivaroksabaani, dabigatraani tai hepariini), paitsi jos tämä lääkitys vaihdetaan, jos sinulla on laskimo- tai valtimokatetri ja saat sen kautta hepariinia katetrin pitämiseksi avoimena tai jos verisuoneesi viedään letku (katetriablaatio) epäsäännöllisen sydämensykkeen (rytmihäiriön) hoitamiseksi.

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä, jos sinulla on jokin seuraavista:

- **lisääntynyt verenvuotoriski**, kuten
  - **verenvuotohäiriöitä**, mukaan lukien tilat, jotka johtuvat verihiutaleiden toiminnan vähenemisestä
  - **erittäin korkea verenpaine**, jota ei ole saatu tasapainoon lääkeshoidolla
  - olet yli 75-vuotias
  - painat enintään 60 kg
- **vaikea munuaistauti tai jos saat dialyysihoitoa**
- **maksavaiva nyt tai joskus aiemmin**
  - Jos merkkejä maksatoiminnan muutoksista todetaan, hoidossa noudatetaan erityistä varovaisuutta
- **sydämen tekoläppä**
- lääkäri on todennut verenpaineesi epävakaa tai sinulle suunnitellaan jotain muuta hoitoa tai leikkausta verihyytymän poistamiseksi keuhkoista.

Ole erityisen varovainen Eliquis-valmisteen suhteen

- Jos tiedät, että sairastat fosfolipidivasta-aineoireyhtymää (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulpariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopisiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Jos joudut leikkaukseen tai toimenpiteeseen, joka voi aiheuttaa verenvuotoa, lääkäri saattaa pyytää sinua keskeyttämään tämän lääkkeen käytön tilapäisesti. Jos et ole varma, voiko toimenpide aiheuttaa verenvuotoa, kysy asiaa lääkäriltä.

## Lapset ja nuoret

Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

## Muut lääkevalmisteet ja Eliquis

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jotkut lääkkeet saattavat lisätä ja jotkut saattavat heikentää Eliquis-valmisteen vaikutusta. Lääkäri päättää, annetaanko sinulle Eliquis-hoitoa, kun käytät tällaisia lääkkeitä ja kuinka tarkkaan vointiasi pitää seurata hoidon aikana.

Seuraavat lääkkeet saattavat lisätä Eliquis-valmisteen vaikutusta ja lisätä ei-toivotun verenvuodon riskiä:

- eräät **sienilääkkeet** (esim. ketokonatsoli, jne.)
- eräät **HIV/AIDS-lääkkeet** (esim. ritonaviiri)
- muut **veren hyytymistä vähentävät lääkkeet** (esim. enoksapariini, jne.)
- **tulehdus-** tai **kipulääkkeet** (esim. asetyylisalisyylihappo tai naprokseeni). Verenvuotoriskisi voi olla suurentunut erityisesti silloin, jos olet yli 75-vuotias ja käytät asetyylisalisyylihappoa.
- **korkean verenpaineen tai sydänvaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet** (esim. diltiatseemi)
- **masennuslääkkeet** nimeltä **selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät** tai **serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät**.

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää Eliquis-valmisteen verihyytymien muodostumista ehkäisevää vaikutusta:

- **epilepsia-** tai **kouristuslääkkeet** (esim. fenytoiini, jne.)
- **mäkikuisma** (rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon)
- **tuberkuloosin** tai **muiden infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet** (esim. rifampisiini).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Eliquis-valmisteen vaikutuksia raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta. Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana. **Ota heti yhteys lääkäriin**, jos tulet raskaaksi tätä lääkettä käyttäessäsi.

Ei tiedetä, erittyykö Eliquis äidinmaitoon. Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä imetyksen aikana. He neuvovat sinua lopettamaan imetyksen tai lopettamaan / olemaan aloittamatta tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Eliquis-valmisteella ei ole osoitettu olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **Eliquis sisältää laktoosia (sokerityyppi) ja natriumia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Eliquis-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

### **Annos**

Niele tabletti veden kera. Eliquis voidaan ottaa joko ruoan kera tai tyhjään mahaan.

Yritä ottaa tabletit samaan aikaan joka päivä parhaan hoitovaikutuksen saavuttamiseksi.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tablettia kokonaisuena, keskustele lääkärin kanssa muista tavoista ottaa Eliquis-tabletti. Tabletti voidaan murskata ja sekoittaa veteen, 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen, omenamehuun tai omenasoseeseen juuri ennen sen ottamista.

### **Ohjeet murskaukseen:**

- Murskaa tabletit morttelissa.
- Siirrä kaikki jauhe varovasti sopivaan astiaan ja valmista seos sekoittamalla jauhe pieneen määrään, n. 30 ml (2 rkl) vettä tai jotakin muuta edellä mainittua nestettä.
- Niele seos.
- Huuhtelee tabletin murskaamiseen käytetty mortteli ja astia pienellä määrällä vettä tai jotakin muuta mainittua nestettä (n. 30 ml) ja niele huuhteluneste.

Tarvittaessa lääkäri voi antaa murskatun Eliquis-tabletin myös nenämahaletkun kautta sekoitettuna 60 ml:aan vettä tai 5-prosenttiseen glukoosi-vesiliuokseen.

### **Ota Eliquis seuraavien suositusten mukaan:**

Verihyytymien muodostumisen estämiseksi sydämessä potilaalle, jolla on epäsäännöllinen sydämensyke ja vähintään yksi lisäriskitekijä

Suositteltu annos on yksi **5 mg:n** Eliquis-tabletti kahdesti vuorokaudessa.



Suositteltu annos on yksi **2,5 mg:n** Eliquis-tabletti kahdesti vuorokaudessa, jos

- **munuaistoimintasi on heikentynyt vaikeasti**
- **seuraavista kohdista vähintään kaksi koskee sinua:**
  - verikokeiden tulokset viittaavat heikkoon munuaistoimintaan (seerumin kreatiniiniarvo on vähintään 133 mikromol/l [1,5 mg/dl])
  - olet vähintään 80-vuotias
  - painat enintään 60 kg.

Suositteltu annos on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa, esimerkiksi yksi tabletti aamuin illoin. Lääkäri päättää hoitosi keston.

#### Alaraajojen laskimotukosten ja keuhkojen verisuonitukosten hoito

Suositteltu annos on **kaksi Eliquis 5 mg -tablettia** kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 hoitopäivän ajan, esimerkiksi kaksi tablettia aamuin illoin.

Seitsemän päivän jälkeen suositeltu annos on **yksi Eliquis 5 mg -tabletti** kahdesti vuorokaudessa, esimerkiksi yksi tabletti aamuin illoin.

#### Verihyytymien uusiutumisen ehkäisyyn 6 kuukauden hoidon jälkeen

Suositteltu annos on yksi Eliquis **2,5 mg** -tabletti kahdesti vuorokaudessa, esimerkiksi yksi tabletti aamuin illoin.

Lääkäri päättää hoitosi keston.

#### **Lääkäri saattaa muuttaa veren hyytymistä estävää lääkitystäsi seuraavasti:**

- *Vaihto Eliquis-valmisteesta johonkin muuhun veren hyytymisen estolääkkeeseen*  
Lopeta Eliquis-valmisteen käyttö. Aloita uuden veren hyytymisen estolääkkeen (esim. hepariinin) käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta.
- *Vaihto veren hyytymisen estolääkkeestä Eliquis-valmisteeseen*  
Lopeta veren hyytymisen estolääkkeen käyttö. Aloita Eliquis-valmisteen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta annoksesta ja jatka hoitoa normaalisti.
- *Vaihto K-vitamiiniantagonistia (esim. varfariinia) sisältävästä veren hyytymisen estolääkkeestä Eliquis-valmisteeseen*  
Lopeta K-vitamiiniantagonistia sisältävän lääkkeen käyttö. Lääkäri lähettää sinut verikokeisiin ja antaa ohjeet Eliquis-valmisteen käytön aloittamisesta.
- *Vaihto Eliquis-valmisteesta K-vitamiiniantagonistia (esim. varfariinia) sisältävään veren hyytymisen estolääkkeeseen*  
Jos lääkäri kehottaa sinua aloittamaan K-vitamiiniantagonistia sisältävän lääkkeen käytön, jatka Eliquis-valmisteen käyttöä vielä vähintään 2 vuorokauden ajan siitä, kun olet ottanut ensimmäisen annoksen K-vitamiiniantagonistia sisältävää lääkettä. Lääkäri lähettää sinut verikokeisiin ja antaa ohjeet Eliquis-valmisteen käytön lopettamisesta.

#### **Potilaat, joille tehdään rytminsiirto**

Ota tätä lääkettä lääkärin määrääminä aikoina, jos sydämesi syke ei ole normaali ja se pitää kääntää normaaliksi toimenpiteellä, jota kutsutaan rytminsiirroksi. Lääke estää verihyytymiä aivojen verisuonissa ja kehon muissa verisuonissa.

#### **Jos otat enemmän Eliquis-valmistettä kuin sinun pitäisi**

**Kerro heti lääkärille**, jos olet ottanut enemmän Eliquis-tabletteja kuin sinulle on määrätty. Ota lääkepakkaus mukaasi, vaikka se olisi jo tyhjä.

Jos otat suositeltua enemmän Eliquis-tabletteja, verenvuodon riski voi suurentua. Jos verenvuotoa ilmenee, saatat tarvita leikkaushoitoa, verensiirtoja tai muuta hoitoa, joka voi kumota anti-Fxa-aktiivisuuden vaikutuksen.

**Jos unohtat ottaa Eliquis-annoksen**

- ota annos heti, kun muistat ja
  - ota seuraava Eliquis-annos tavanomaiseen aikaan
  - jatka lääkkeen käyttöä sen jälkeen normaalisti.

**Jos et ole varma, miten toimia tai olet unohtanut useamman kuin yhden annoksen, käännä lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.**

**Jos lopetat Eliquis-valmisteen käytön**

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa, koska verihyytymän muodostumisen riski voi suurentua, jos lopetat hoidon liian aikaisin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käännä lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen yleisin koko elimistöön vaikuttava haittavaikutus on verenvuoto, joka voi olla henkeä uhkaava ja vaatia välitöntä lääkärinhoitoa.

Seuraavia haittavaikutuksia tiedetään esiintyvän silloin, kun Eliquis-valmistetta otetaan verihyytymien muodostumisen estämiseksi sydämessä potilaalle, jolla on epäsäännöllinen sydämensyke ja vähintään yksi lisäriskitekijä.

**Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)**

- verenvuoto, mukaan lukien:
  - silmissä
  - mahalaukussa tai suolessa
  - peräsuolesta
  - verta virtsassa
  - nenästä
  - ikenistä
  - mustelmat ja turvotus
- anemia, joka voi aiheuttaa väsymystä tai kalpeutta
- matala verenpaine, joka voi aiheuttaa heikotuksen tunnetta tai sydämensykkeen tihentymistä
- pahoinvointi
- verikokeissa voidaan todeta:
  - gammaglutamyyli-transferraasiarvon (GGT) suureneminen.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)**

- verenvuoto:
  - aivoissa tai selkäytimessä
  - suussa tai verta ysköksissä
  - vatsaonteloon tai emättimestä
  - kirkasta/punaista verta ulosteessa
  - verenvuotoa leikkauksen jälkeen, mukaan lukien mustelmat ja turvotus, veren tai nesteen vuotaminen leikkaushaavasta/viillosta (haavaerite) tai pistokohdasta
  - peräpukamasta
  - verta ulosteessa tai virtsassa testeissä
- verihiutaleiden määrän lasku (voi vaikuttaa veren hyytymiseen)
- verikokeissa voidaan todeta:
  - poikkeavaa maksan toimintaa
  - joidenkin maksaentsyymiarvojen nousua

- punaisten verisolujen hajoamistuotteen, bilirubiinin, määrän suurenemista, mikä voi aiheuttaa ihon tai silmien keltaisuutta
- ihottuma
- kutina
- hiustenlähtö
- allergiset reaktiot (yliherkkyys), jotka voivat aiheuttaa: kasvojen, huulien, suun, kielen ja/tai kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia. **Ota heti yhteys lääkäriin**, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista.

#### **Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)**

- verenvuoto:
  - keuhkoissa tai nielussa
  - vatsaontelon taakse
  - lihakseen.

#### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)**

- ihottuma, joka voi aiheuttaa rakkoja ja näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma piste, jota ympäröi tummareunainen vaaleampi alue (*erythema multiforme*)).

Seuraavia haittavaikutuksia tiedetään esiintyvän silloin, kun Eliquis-valmistetta otetaan verihyytymien estämiseksi alaraajojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa.

#### **Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)**

- verenvuoto, mukaan lukien:
  - nenästä
  - ikenistä
  - verta virtsassa
  - mustelmat ja turvotus
  - mahalaukussa tai suolessa tai peräsuolesta
  - suussa
  - emättimestä
- anemia, joka voi aiheuttaa väsymystä tai kalpeutta
- verihiutaleiden määrän lasku (voi vaikuttaa veren hyytymiseen)
- pahoinvointi
- ihottuma
- verikokeissa voidaan todeta:
  - gammaglutamyyli-transferaasiarvon (GGT) tai alaniini-aminotransferaasiarvon (ALAT) suureneminen.

#### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)**

- matala verenpaine, joka voi aiheuttaa heikotuksen tunnetta tai sydämensykkeen tihentymistä
- verenvuoto:
  - silmissä
  - suussa tai verta ysköksissä
  - kirkasta/punaista verta ulosteessa
  - verta ulosteessa tai virtsassa testeissä
  - verenvuotoa minkä tahansa leikkauksen jälkeen, mukaan lukien mustelmat ja turvotus, veren tai nesteen vuotaminen leikkaushaavasta/viillosta (haavaerite) tai pistokohdasta
  - peräpukamasta
  - lihakseen
- kutina
- hiustenlähtö
- allergiset reaktiot (yliherkkyys), jotka voivat aiheuttaa: kasvojen, huulien, suun, kielen ja/tai kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia. **Ota heti yhteys lääkäriin**, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista.
- verikokeissa voidaan todeta:

- poikkeavaa maksan toimintaa
- joidenkin maksaentsyymiarvojen nousua
- punaisten verisolujen hajoamistuotteen, bilirubiinin, määrän suurenemista, mikä voi aiheuttaa ihon tai silmien keltaisuutta.

#### **Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)**

verenvuoto:

- aivoissa tai selkäytimessä
- keuhkoissa.

#### **Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**

- verenvuoto:
  - vatsaonteloon tai vatsaontelon taakse
- ihottuma, joka voi aiheuttaa rakkoja ja näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma piste, jota ympäröi tummareunainen vaaleampi alue (*erythema multiforme*)).

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Eliquis-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Eliquis-valmiste sisältää**

- Vaikuttava aine on apiksabaani. Yksi tabletti sisältää 5 mg apiksabaania.
- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: **laktoosi** (ks. kohta 2 "Eliquis sisältää laktoosia (sokerityyppi) ja natriumia"), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 "Eliquis sisältää laktoosia (sokerityyppi) ja natriumia"), natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti (E470b).
  - Kalvopäällyste: **laktoosimonohydraatti** (ks. kohta 2 "Eliquis sisältää laktoosia (sokerityyppi) ja natriumia"), hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini, punainen rautaoksidi (E172).

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja (9,73 mm x 5,16 mm), joiden toisella puolella on merkintä "894" ja toisella puolella "5".

- Eliquis-tabletteja on saatavana läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu 14, 20, 28, 56, 60, 168 ja 200 kalvopäällysteisen tabletin pahvikoteloon.

- Tabletteja on saatavana sairaalakäyttöön myös yksittäispakatuissa läpipainopakauksissa, jotka on pakattu 100 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pahvikoteloon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Näin käytät potilaskorttia**

Eliquis-pakkauksessa on pakkausselosteen lisäksi potilaskortti, tai voit saada samanlaisen potilaskortin lääkäriltäsi.

Se sisältää sinulle hyödyllistä tietoa ja kertoo muille lääkäreille Eliquis-hoidostasi. **Pidä potilaskortti aina mukana.**

1. Ota kortti.
2. Irrota oma kieliversiosi (repäisylinjoja pitkin).
3. Täytä seuraavat kohdat tai pyydä lääkäriäsi täyttämään ne:
  - Nimi:
  - Syntymäaika:
  - Käyttöaihe:
  - Annos: .....mg kahdesti vuorokaudessa
  - Lääkärin nimi:
  - Lääkärin puhelinnumero:
4. Taita kortti ja pidä sitä aina mukana.

### **Myyntiluvan haltija**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanti

### **Valmistaja**

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksa

Swords Laboratories T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**

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

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel. 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**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 Aktiebolag  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET  
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**



## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt apiksabaania koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Erythema multiforme: EMAn ja PRAC:n helmikuussa 2020 suorittamassa ensimmäisessä turvallisuussignaalikatsauksessa tunnistettiin neljä potentiaalisesti asiaan liittyvää tapausta, joissa ei ollut sekoittavia tekijöitä, mukaan lukien kirjallisuudesta havaittu tapaus (Shinya et al.). Kolmessa tapauksista oire hävisi sen jälkeen, kun altistus lääkeaineelle oli päättynyt (positive dechallenge). Signaalikatsauksen perusteella pyydettiin kumulatiivinen katsaus kaikista lähteistä tätä määräajoin julkaistavaa turvallisuusraporttia varten.

Myyntiluvan haltijan tähän määräajoin julkaistavaan turvallisuusraporttiin toimittama kumulatiivinen katsaus sisälsi kolme tapausta, joissa syy-yhteys apiksabaaniin on todennäköinen, koska kaikissa kolmessa tapauksessa raportoitiin haittavaikutuksen häviämisestä apiksabaanialtistuksen päättymisen jälkeen (osittain). Näissä kolmessa tapauksessa diagnoosi varmistettiin ihotautilääkärin tai tutkimuksen avulla. Erythema multiforme ilmeni 4, 8 ja 10 päivän kuluessa apiksabaanihoidon aloittamisesta, ja yhdessä tapauksista apiksabaanin DLST-testi (drug-induced lymphocyte stimulation test) oli positiivinen, mikä tukee syy-yhteyttä.

Lisäksi yksi tapauksista oli osa alkuperäistä signaalien arviointia (kirjallisuustapaus, Shinya et al.).

Tästä syystä myyntiluvan haltijan on lisättävä valmistetietoihin uusi haittavaikutus ”erythema multiforme”. Koska erythema multiformea ilmeni yhdellä 11 000:sta altistuneesta tutkittavasta ei-läppäperäistä eteisvärinää koskevissa kliinisissä tutkimuksissa, haittavaikutuksen esiintymistiheyden tälle indikaatiolle tulisi olla ”hyvin harvinainen”. Kahdelle muulle indikaatiolle (laskimotromboembolioiden hoito ja ehkäisy) ei kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu yhtään erythema multiforme -tapaus, joten erythema multiformen esiintymistiheyden tulisi tästä syystä olla ”tuntematon”.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Apiksabaania koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että apiksabaania sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan muuttamista.