

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Eliquis 2,5 mg tablett, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 2,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 51,4 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Gule, runde tablett (diameter på 5,95 mm) merket med 893 på den ene siden og 2½ på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

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

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

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

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

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

*Hos pasienter som har gjennomgått elektiv hofteprotese kirurgi*

Anbefalt behandlingsvarighet er 32 til 38 dager.

*Hos pasienter som har gjennomgått kneprotese kirurgi*

Anbefalt behandlingsvarighet er 10 til 14 dager.

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

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

### *Dosereduksjon*

Anbefalt dose av apiksaban er 2,5 mg tatt oralt to ganger daglig hos pasienter med NVAF og minst to av følgende karakteristika: alder  $\geq 80$  år, kroppsvekt  $\leq 60$  kg, eller serumkreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l).

Behandlingen skal fortsettes over en lang periode.

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

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

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

**Tabell 1: Doseringsanbefaling (VTET)**

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

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

### *Glemt dose*

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

### *Endring*

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

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

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

### *Endring fra Eliquis til VKA-behandling*

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

### Eldre

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

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

### Nedsatt nyrefunksjon

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

- ved forebygging av VTE ved elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp), for behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) forbundet med alder  $\geq 80$  år eller kroppsvekt  $\leq 60$  kg, er en dosereduksjon nødvendig og beskrevet over. Ved fravær av andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

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

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

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

### Nedsatt leverfunksjon

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

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

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

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

### Kroppsvekt

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

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

### Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

### Pasienter som gjennomgår kateterablasjon (NVAF)

Pasienter kan fortsette behandlingen med apiksaban når de gjennomgår kateterablasjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

#### Pasienter som gjennomgår konvertering

Behandling med apiksaban kan startes opp eller fortsettes hos pasienter med NVAF som kan ha behov for konvertering.

Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, skal det vurderes å utelukke tromber i venstre atrium ved hjelp av bildediagnostikk (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi (TEE) eller computertomografi (CT)) før konvertering, i henhold til etablerte medisinske retningslinjer.

Pasienter som skal starte opp behandling med apiksaban skal ta 5 mg to ganger daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulasjon (se pkt. 5.1). Doseringsregimet skal reduseres til 2,5 mg apiksaban to ganger daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) dersom pasienten oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se avsnittene *Dosereduksjon* og *Nedsatt nyrefunksjon* ovenfor).

Dersom konvertering er nødvendig for 5 doser apiksaban kan administreres, skal en metningsdose på 10 mg gis, etterfulgt av 5 mg to ganger daglig. Doseringsregimet skal reduseres til en metningsdose på 5 mg etterfulgt av 2,5 mg to ganger daglig dersom pasienten oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se avsnittene *Dosereduksjon* og *Nedsatt nyrefunksjon* ovenfor). Metningsdosen skal administreres minst 2 timer før konvertering (se pkt. 5.1).

For alle pasienter som skal gjennomgå konvertering skal det bekreftes at pasienten har tatt apiksaban som forskrevet forut for konvertering. Beslutninger vedrørende oppstart og varighet av behandlingen skal ta hensyn til etablerte anbefalinger i retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling hos pasienter som gjennomgår konvertering.

#### Pasienter med NVAF og akutt koronarsyndrom (ACS) og/eller perkutan koronar intervensjon (PCI)

Det er begrenset erfaring fra behandling av NVAF-pasienter med apiksaban ved anbefalt dose i kombinasjon med platehemmere hos pasienter med ACS og/eller hos pasienter som gjennomgår PCI etter hemostase er oppnådd (se pkt. 4.4, 5.1).

#### Pediatrisk populasjon

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

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Eliquis skal svelges med vann, med eller uten mat.

For pasienter som ikke kan svelge hele tabletter kan Eliquis-tablettene knuses og suspenderes i vann eller i 5 % glukose i vann (G5W) eller eplejuice eller blandes med eplemos og umiddelbart administreres oralt (se pkt. 5.2). Eliquis-tablettene kan alternativt knuses og suspenderes i 60 ml vann eller G5W og gis umiddelbart gjennom en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2).

Knuste Eliquis-tabletter er stabile i vann, G5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intraspinale eller intracerebrale vaskulære misdannelser.

- Samtidig behandling med andre antikoagulantia f.eks. ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling (se pkt. 4.2), når UFH er gitt i doser som gjør det mulig å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Blødningsrisiko

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

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

Et middel som reverserer anti-faktor Xa-aktiviteten til apiksaban er tilgjengelig.

##### Interaksjon med andre legemidler som påvirker hemostasen

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

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

Forsiktighet må utvises dersom pasienter behandles samtidig med selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) eller ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre.

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

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

I en klinisk studie på pasienter med atrieflimmer, viste samtidig bruk av ASA en økning i alvorlig blødningsrisiko med apiksaban fra 1,8 % per år til 3,4 % per år og økt blødningsrisiko på warfarin fra 2,7 % per år til 4,6 % per år. I denne kliniske studien var det begrenset (2,1 %) bruk av samtidig dobbelterapi med platehemmere (se pkt. 5.1).

En klinisk studie inkluderte pasienter med atrieflimmer med ACS og/eller som gjennomgikk PCI og en planlagt behandlingsperiode med en P2Y12-hemmer, med eller uten ASA, og oral antikoagulant (enten apiksaban eller VKA) i 6 måneder. Samtidig bruk av ASA økte risikoen for alvorlig ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis)- eller CRNM (Clinically Relevant Non-Major)-blødning fra 16,4 % per år til 33,1 % per år hos pasienter behandlet med apiksaban (se pkt. 5.1).

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

#### Bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag

Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban (se pkt. 4.5).

#### Pasienter med kunstige hjerteklaffer

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

#### Pasienter med antifosfolipidsyndrom

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert apiksaban, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin-antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonist.

#### Kirurgi og invasive prosedyrer

Apiksaban skal seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer med moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel.

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

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

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

For pasienter som gjennomgår kateterablasjon for atrieflimmer er det ikke nødvendig å avbryte behandling med apiksaban (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

#### Midlertidig seponering

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

#### Spinal/epidural anestesi eller punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal/epidural anestesi) eller spinal/epiduralpunksjon utføres, er pasienter som behandles med antitrombotiske midler for forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i faresonen for å utvikle epiduralt- eller spinalt hematoma som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av innlagt epiduralkateter eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Innlagt epidural- eller intratekalkateter må

fjernes minst 5 timer før første dose av apiksaban. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienter må jevnlig overvåkes for tegn og symptomer på nevrologisk svekkelse (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, dysfunksjon i tarm eller blære). Dersom nevrologiske utfall blir registrert, er umiddelbar diagnose og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen vurdere mulige nytte mot risiko hos antikoagulerende pasienter eller hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse.

Det er ingen klinisk erfaring ved bruk av apiksaban samtidig med innlagt epidural- eller intratekalkateter. I tilfeller hvor det er et slikt behov og basert på generelle PK-data, skal det være et tidsintervall på 20-30 timer (dvs. 2 x halveringstiden) mellom siste dose av apiksaban og fjerning av kateter, og minst én dose skal utelates før fjerning av kateter. Neste dose med apiksaban kan gis minst 5 timer etter at kateteret er fjernet. Som med alle nye antikoagulanter er erfaring med nevroaksial blokade begrenset og ekstra forsiktighet anbefales derfor ved bruk av apiksaban ved nevroaksial blokade.

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

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

#### Pasienter med aktiv kreft

Pasienter med aktiv kreft kan ha større risiko for både venøs tromboembolisme og blødninger. Når apiksaban vurderes til behandling av DVT eller LE (VTEt) hos kreftpasienter, skal nytte-risiko nøye vurderes (se også pkt. 4.3).

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

For forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer (NVAf), skal pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) og pasienter med serumkreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) forbundet med alder  $\geq 80$  år eller kroppsvekt  $\leq 60$  kg bruke laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2).

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

#### Eldre

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

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

#### Kroppsvekt

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

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon



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

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

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

Pasienter med forhøyede leverenzymmer ALAT/ASAT  $> 2 \times$  ULN eller total bilirubin  $\geq 1,5 \times$  ULN var ekskludert i kliniske studier. Apiksaban skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 5.2). Før behandlingsstart med apiksaban skal det utføres en leverfunksjonstest.

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

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

#### Interaksjon med induktorer av både CYP3A4 og P-gp

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

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

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

#### Hoftebruddskirurgi

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

#### Laboratorieparametre

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

#### Informasjon om hjelpestoffer

Eliquis inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukosegalaktose malabsorpsjon, skal ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

##### Hemmere av CYP3A4 og P-gp

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

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

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

##### Induktorer av CYP3A4 og P-gp

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

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

##### Antikoagulantia, blodplateaggregasjonshemmere, SSRIer/SNRIer og NSAIDs

På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert unntatt under spesifikke forhold ved bytte av behandling med antikoagulant, når UFH er gitt ved doser som er nødvendig for å opprettholde et åpent sentralt venøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.3).

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

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

Samtidig administrasjon av apiksaban med klopidogrel (75 mg én gang daglig) eller med kombinasjonen av klopidogrel 75 mg og ASA 162 mg én gang daglig, eller med prasugrel (60 mg etterfulgt av 10 mg én gang daglig) i fase I-studier, ga ingen relevant økning i blødningstidsmønster

(template bleeding time), ytterligere hemming av blodplateaggregasjon sammenlignet med administrasjon av antitrombotiske midler uten apiksaban. Økning i koagulasjonstester (PT, INR og aPTT) var konsistente med effekten av apiksaban alene.

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

På tross av disse funnene kan det være individer som har en mer uttalt farmakodynamisk respons når platehemmere administreres sammen med apiksaban. Apiksaban skal brukes med forsiktighet når gitt samtidig med SSRIer/SNRIer, NSAIDs, ASA og/eller P2Y<sub>12</sub>-hemmere fordi disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av andre platehemmere (som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, dipyridamol, dekstran eller sulfipyrazon) eller trombolytiske legemidler. Siden slike legemidler øker blødningsrisikoen er samtidig bruk av disse legemidlene sammen med apiksaban ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

#### Andre samtidige behandlinger

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

#### Effekten av apiksaban på andre legemidler

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

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

#### *Digoksin*

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

#### *Naproxen*

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

#### *Atenolol*

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

#### Aktivt kull

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen data på bruk av aksipaban hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av apiksaban under graviditet.

##### Amming

Det er ukjent om apiksaban eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av apiksaban i melk (se pkt. 5.3). En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med apiksaban skal avsluttes/avstås fra.

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til apiksaban har blitt undersøkt i syv kliniske fase III-studier, hvor mer enn 21 000 pasienter var inkludert: mer enn 5000 pasienter i VTEp-studier, mer enn 11 000 pasienter i NVAF-studier og mer enn 4000 pasienter i VTE-behandlingsstudier (VTEt), med en gjennomsnittlig total eksponering på henholdsvis 20 dager, 1,7 år og 221 dager (se pkt. 5.1).

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

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

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

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

##### Tabell over bivirkninger

Tabell 2 viser bivirkninger rangert etter organklassesystem og forekomst etter følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne

( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) for henholdsvis VTEp, NVAf og VTEt.

**Tabell 2: Bivirkninger i tabellform**

<b>Organklassesytem</b>	<b>Forebygging av VTE hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi (VTEp)</b>	<b>Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAf, med én eller flere risikofaktorer (NVAf)</b>	<b>Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)</b>
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			
Anemi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			
Hypersensibilitet, allergisk ødem og anafylaksi	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pruritus	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige*
Angioødem	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>			
Hjerneblødning <sup>†</sup>	Ikke kjent	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Øyesykdommer</i>			
Blødning i øyet (inkludert konjunktival blødning)	Sjeldne	Vanlige	Mindre vanlige
<i>Karsykdommer</i>			
Blødninger, hematom	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypotensjon (inkludert hypotensjon i forbindelse med operasjoner)	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Intra-abdominal blødning	Ikke kjent	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			
Neseblødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hemoptyse	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning i luftveiene	Ikke kjent	Sjeldne	Sjeldne
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			
Kvalme	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hemoroideblødninger	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning i munn	Ikke kjent	Mindre vanlige	Vanlige
Hematochezi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Rektalblødning, tannkjøttblødning	Sjeldne	Vanlige	Vanlige
Retropertoneal blødning	Ikke kjent	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			
Unormal leverfunksjonstest, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Økt gamma-glutamyltransferase	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Økt alaninaminotransferase	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>			
Hudutslett	Ikke kjent	Mindre vanlige	Vanlige
Alopesi	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Erythema multifforme	Ikke kjent	Svært sjeldne	Ikke kjent

<b>Organklassesystem</b>	<b>Forebygging av VTE hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv hofte- eller kneprotese kirurgi (VTEp)</b>	<b>Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)</b>	<b>Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)</b>
Kutan vaskulitt	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>			
Muskeblødning	Sjeldne	Sjeldne	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>			
Hematuri	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			
Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>			
Blødning på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<i>Undersøkelser</i>			
Okkult blod positiv	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>			
Kontusjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Blødninger etter operasjon (inkludert hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter) sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkludert hematom på snittstedet), operasjonsblødninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Traumatisk blødning	Ikke kjent	Mindre vanlige	Mindre vanlige

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

† Termen “hjerneblødning” omfatter alle intrakranielle og intraspinale blødninger (dvs. blødende hjerneslag eller putaminal, cerebellar, intraventrikulær eller subdural blødning).

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

#### **4.9 Overdosering**

Overdose med apiksaban kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen avsluttes og årsaken til blødningen må undersøkes. Initierting av passende behandling, som for eksempel kirurgisk hemostase, transfusjon av ferskfrosset plasma eller administrasjon av et reverserende middel for faktor Xa-hemmere, skal vurderes.

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

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

Et reverserende middel for faktor Xa-hemmere er tilgjengelig i situasjoner der reversering av antikoagulasjon er nødvendig på grunn av livstruende eller ukontrollert blødning (se pkt. 4.4). Administrasjon av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa kan også vurderes. Reversering av apiksabans farmakodynamiske effekter, vist ved endringer i analyser av trombindannelse, var tydelig på slutten av infusjonen og baselineverdier ble oppnådd 4 timer etter oppstart med en 30 minutters infusjon med 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat hos friske personer. Det finnes imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat-produkter for reversering av blødninger hos personer som har fått apiksaban. Det er foreløpig ingen erfaring med bruk av rekombinant faktor VIIa hos individer som får apiksaban. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa kan vurderes og titreres avhengig av bedringen av blødningen.

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

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

#### Farmakodynamiske effekter

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

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

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

**Tabell 3: Beregnet eksponering og anti-faktor Xa-aktivitet for apiksaban ved steady-state**

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

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

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



## Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

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

**Tabell 4: Effektergebnater fra pivotale fase III-studier**

Studie	ADVANCE-3 (hofte)			ADVANCE-2 (kne)		
	Apiksaban 2,5 mg po to ganger daglig 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 35 ± 3 d	p-verdi	Apiksaban 2,5 mg po to ganger daglig 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 12 ± 2 d	p-verdi
Total VTE/alle dødsårsaker						
Antall hendelser/personer	27/1,949 1,39 %	74/1,917 3,86 %	< 0,000 1	147/976 15,06 %	243/997 24,37 %	<0,0001
Hendelsesrate				0,62 (0,51, 0,74)		
Relativ risiko 95 % KI	0,36 (0,22, 0,54)					
AlvorligVTE						
Antall hendelser/personer	10/2,199 0,45 %	25/2,195 1,14 %	0,0107	13/1,195 1,09 %	26/1,199 2,17 %	0,0373
Hendelsesrate				0,50 (0,26, 0,97)		
Relativ risiko 95 % KI	0,40 (0,15, 0,80)					

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

**Tabell 5: Blødningsresultater fra pivotale fase III-studier\***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apiksaban 2.5 mg po to ganger daglig 35 ± 3 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 35 ± 3 d	Apiksaban 2.5 mg po to ganger daglig 12 ± 2 d	Enoksaparin 40 mg sc én gang daglig 12 ± 2 d
Alle som ble behandlet	n=2673	n=2659	n=1501	n=1508
<b>Behandlingsperiode<sup>1</sup></b>				
Alvorlig	22 (0,8 %)	18 (0,7 %)	9 (0,6 %)	14 (0,9 %)
Fatal	0	0	0	0
Alvorlig + CRNM	129 (4,8 %)	134 (5,0 %)	53 (3,5 %)	72 (4,8 %)
Alle	313 (11,7 %)	334 (12,6 %)	104 (6,9 %)	126 (8,4 %)
<b>Postoperativ behandlingsperiode<sup>2</sup></b>				
Alvorlig	9 (0,3 %)	11 (0,4 %)	4 (0,3 %)	9 (0,6 %)
Fatal	0	0	0	0
Alvorlig + CRNM	96 (3,6 %)	115 (4,3 %)	41 (2,7 %)	56 (3,7 %)
Alle	261 (9,8 %)	293 (11,0 %)	89 (5,9 %)	103 (6,8 %)

\* Alle blødningskriterier inkluderte blødning på kirurgistedet

<sup>1</sup> Inkluderer hendelser som inntraff etter første dose med enoksaparin (før kirurgi)

<sup>2</sup> Inkluderer hendelser som inntraff etter første dose med apiksaban (etter kirurgi)

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

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

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

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

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

#### ARISTOTLE-studien

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

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

**Tabell 6: Effekttutfall hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien**

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

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

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

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

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

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

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

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

Resultatene av effekten for forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert CHADS<sub>2</sub>-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status av nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med de primære effektresultatene for den samlede undersøkte populasjonen.

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

Resultatene for alvorlige blødninger for forhåndsspesifiserte undergrupper inkludert CHADS<sub>2</sub>-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status for nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med resultatene for den samlede studerte populasjonen.

### AVERROES-studien

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

Vanlige grunner til uegnethet for VKA-behandling i AVERROES-studien var at pasienten var ute av stand/hadde liten sannsynlighet for å oppnå INR med ønsket intervall (42,6 %), pasienten nektet behandling med VKA (37,4 %), CHADS<sub>2</sub>-score = 1 og at legen ikke anbefalte VKA (21,3 %), pasienten kunne ikke påberegnes til å følge instruksjonene for VKA-legemiddel (15,0 %) og vanskeligheter/forventede vanskeligheter med å kontakte pasienter i tilfelle hvor doseendringer hastet (11,7 %).

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

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

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

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

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

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

† Sekundært endepunkt.

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

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

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

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

† Klinisk relevant ikke-alvorlig

#### NVAF-pasienter med ACS og /eller pasienter som gjennomgår PCI

AUGUSTUS, en åpen, randomisert, kontrollert studie med 2 x 2 faktoriell design, inkluderte 4614 pasienter med NVAF som hadde ACS (43 %) og/eller som gjennomgikk PCI (56 %). Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med en P2Y12-hemmer (klopidogrel: 90,3 %) forskrevet i henhold til lokal standardbehandling.

Pasientene ble randomisert opptil 14 dager etter ACS og/eller PCI til behandling med enten 5 mg apiksaban to ganger daglig (2,5 mg to ganger daglig hvis to eller flere av dosereduksjonskriteriene ble møtt. 4,2 % fikk lavere dose) eller VKA, og til enten ASA (81 mg én gang daglig) eller placebo. Gjennomsnittsalderen var 69,9 år, 94 % av de randomiserte pasientene hadde en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score > 2, og 47 % hadde en HAS-BLED score > 3. Hos pasienter randomisert til VKA var andelen av tiden innenfor terapeutisk vindu (TTR) (INR 2-3) 56 % hvor 32 % av tiden var under TTR og 12 % av tiden var over TTR.

Hovedformålet med AUGUSTUS var å evaluere sikkerheten, der primærendepunktet var alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning. Ved sammenligning av apiksaban mot VKA forekom det primære sikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning ved måned 6 hos 241 (10,5 %) og 332 (14,7 %) pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen (HR = 0,69, 95 % KI: 0,58, 0,82, 2-sidig p < 0,0001 for non-inferior (ikke-underlegenhet) og p < 0,0001 for superior (overlegenhet)). Ytterligere analyser for VKA ved bruk av TTR-undergrupper viste at den høyeste blødningsraten var forbundet med den laveste kvartilen for TTR. Blødningsraten var lignende mellom apiksaban og den høyeste kvartilen for TTR.

Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det primære sikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning ved måned 6 hos 367 (16,1 %) og 204 (9,0 %) av pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen (HR = 1,88, 95 % KI: 1,58, 2,23, 2-sidig p < 0,0001).

Spesifikt hos pasienter behandlet med apiksaban forekom alvorlig eller CRNM-blødning hos 157 (13,7 %) og 84 (7,4 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen. Hos pasienter behandlet med VKA forekom alvorlig eller CRNM-blødning hos 208 (18,5 %) og 122 (10,8 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen.

Andre behandlingseffekter ble evaluert som sekundære formål i studien, med sammensatte endepunkter.

Ved sammenligning av apiksaban mot VKA forekom det sammensatte endepunktet død eller ny sykehusinnleggelse hos 541 (23,5 %) og 632 (27,4 %) pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen. Det sammensatte endepunktet død eller iskemisk hendelse (slag, myokardinfarkt, stenttrombose eller akutt revaskularisering) forekom hos 170 (7,4 %) og 182 (7,9 %) av pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen.

Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det sammensatte endepunktet død eller ny sykehusinnleggelse hos 604 (26,2 %) og 569 (24,7 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen. Det sammensatte endepunktet død eller iskemisk hendelse (slag, myokardinfarkt, stenttrombose eller akutt revaskularisering) forekom hos 163 (7,1%) og 189 (8,2%) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen.

#### Pasienter som gjennomgår konvertering

EMANATE, en åpen multisenterstudie, inkluderte 1500 pasienter som enten var behandlingsnaive for orale antikoagulantia eller som var behandlet i mindre enn 48 timer, og var planlagt for konvertering for NVAF. Pasientene ble randomisert 1:1 til apiksaban eller til heparin og/eller VKA for å forebygge kardiovaskulære hendelser. Elektrisk og/eller medikamentell konvertering ble utført etter minst 5 doser med 5 mg apiksaban to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) eller minst 2 timer etter en metningsdose på 10 mg (eller en metningsdose på 5 mg hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) hvis tidligere konvertering var nødvendig. I apiksaban-gruppen fikk 342 pasienter en metningsdose (331 pasienter fikk dosen på 10 mg, og 11 pasienter fikk dosen på 5 mg).

Det var ingen slag (0 %) i apiksaban-gruppen (n = 753), og 6 (0,80 %) slag i gruppen som fikk heparin og/eller VKA (n = 747; RR 0,00, 95 % KI 0,00, 0,64). Dødsfall uansett årsak forekom hos 2 pasienter (0,27 %) i apiksaban-gruppen og hos 1 pasient (0,13 %) i gruppen som fikk heparin og/eller VKA. Ingen hendelser med systemisk embolisme ble rapportert.

Alvorlig blødning og CRNM-blødning forekom hos henholdsvis 3 (0,41 %) og 11 (1,50 %) pasienter i apiksaban-gruppen, sammenlignet med 6 (0,83 %) og 13 (1,80 %) pasienter i gruppen som fikk heparin og/eller VKA.

Denne eksplorative studien viste sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom behandlingsgrupper som fikk apiksaban og heparin og/eller VKA i en konverteringssetting.

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

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

#### AMPLIFY-studien

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

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

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

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

**Tabell 10: Effekteresultater i AMPLIFY-studien**

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

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

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

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

**Tabell 11: Blødningsresultater i AMPLIFY-studien**

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

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

#### AMPLIFY-EXT-studien

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

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

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

**Tabell 12: Effektergebnater i AMPLIFY-EXT-studien**

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

<sup>‡</sup>p-verdi < 0,0001

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

<sup>†</sup> Enkelte pasienter kunne oppleve mer enn én hendelse, og ble representert i begge klassifiseringene

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

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



**Tabell 13: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studien**

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

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

#### Pediatrik populasjon

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

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

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

Etter oral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter oppløst i 30 ml vann, var eksponeringen sammenlignbar med eksponeringen etter oral administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Etter oral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter sammen med 30 gram eplemos var  $C_{maks}$  og AUC henholdsvis 21% og 16 % lavere sammenlignet med administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Reduksjonen i eksponering anses ikke som klinisk relevant.

Etter administrering av en knust tablett med 5 mg apiksaban suspendert i 60 ml G5W når den ble gitt gjennom en nasogastrisk sonde, var eksponeringen tilsvarende det som er sett i andre kliniske studier med friske individer som fikk en oral enkeltdose med 5 mg apiksaban som hel tablett.

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

O-demetylering og hydroksylering ved 3-oksopiperidinyllgruppen er hovedsetene for biotransformasjon. Apiksaban metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/5 med mindre bidrag fra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 og 2J2. Uendret apiksaban er den største virkestoffrelaterte komponenten i humant plasma uten aktive sirkulerende metabolitter. Apiksaban er et substrat for transportproteiner, P-gp og brystkreftresistens-protein (BCRP).

### Eldre

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

### Nedsatt nyrefunksjon

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

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

### Nedsatt leverfunksjon

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

### Kjønn

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

### Etnisk opprinnelse og folkegruppe

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

### Kroppsvekt

Sammenlignet med apiksabaneksponering hos personer med kroppsvekt fra 65 kg til 85 kg, var kroppsvekt > 120 kg assosiert med tilnærmelesvis 30 % lavere eksponering, og kroppsvekt < 50 kg var assosiert med tilnærmelesvis 30 % høyere eksponering.

### Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forhold

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

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

Hos rotter ble det funnet et høyt melk/maternal plasma-forhold ( $C_{maks}$  rundt 8, AUC rundt 30), antakeligvis på grunn av aktiv transport over i melken.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne:

Laktose  
Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)  
Krysskarmellosenatrium  
Natriumlaurylsulfat  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdrasjering:

Laktosemonohydrat  
Hypromellose (E464)  
Titandioksid (E171)  
Triacetin  
Jernoksid, gult (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blistere av alu-PVC/PVdC. Kartonger på 10, 20 , 60, 168 og 200 filmdrasjerte tablett.  
Perforerte enhetsdose-blistere av alu-PVC/PVdC med 60x1 og 100x1 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/691/001  
EU/1/11/691/002  
EU/1/11/691/003  
EU/1/11/691/004  
EU/1/11/691/005  
EU/1/11/691/013  
EU/1/11/691/015

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mai 2011  
Dato for siste fornyelse: mandag 11. januar 2021

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Eliquis 5 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg apiksaban.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 102,9 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Rosa, ovale tabletter (9,73 mm x 5,16 mm) merket med 894 på den ene siden og 5 på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

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

#### *Dosereduksjon*

Anbefalt dose av apiksaban er 2,5 mg tatt oralt to ganger daglig hos pasienter med NVAF og minst to av følgende karakteristika: alder  $\geq 80$  år, kroppsvekt  $\leq 60$  kg, eller serumkreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l).

Behandlingen skal fortsettes over en lang periode.

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

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

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

**Tabell 1: Doseringsanbefaling (VTEt)**

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

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

#### Glemt dose

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

#### Endring

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

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

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

#### *Endring fra Eliquis til VKA-behandling*

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

#### Eldre

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

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

#### Nedsatt nyrefunksjon

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

- for behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).
- ved forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAF og serumkreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) forbundet med alder  $\geq 80$  år eller kroppsvekt  $\leq 60$  kg, er en dosereduksjon nødvendig og beskrevet over. Ved fravær av andre kriterier for dosereduksjon (alder, kroppsvekt), er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

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

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

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

#### Nedsatt leverfunksjon

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

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

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

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

#### Kroppsvekt

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

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

#### Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

#### Pasienter som gjennomgår kateterablasjon (NVAF)

Pasienter kan fortsette behandlingen med apiksaban når de gjennomgår kateterablasjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

#### Pasienter som gjennomgår konvertering

Behandling med apiksaban kan startes opp eller fortsettes hos pasienter med NVAF som kan ha behov for konvertering.

Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, skal det vurderes å utelukke tromber i venstre atrium ved hjelp av bildediagnostikk (f.eks. transøsofageal ekkokardiografi (TEE) eller computertomografi (CT)) før konvertering, i henhold til etablerte medisinske retningslinjer.

Pasienter som skal starte opp behandling med apiksaban skal ta 5 mg to ganger daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulasjon (se pkt. 5.1). Doseringsregimet skal reduseres til 2,5 mg apiksaban to ganger daglig i minst 2,5 dager (5 enkeltdoser) dersom pasienten oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se avsnittene *Dosereduksjon* og *Nedsatt nyrefunksjon* ovenfor).

Dersom konvertering er nødvendig før 5 doser apiksaban kan administreres, skal en metningsdose på 10 mg gis, etterfulgt av 5 mg to ganger daglig. Doseringsregimet skal reduseres til en metningsdose på 5 mg etterfulgt av 2,5 mg to ganger daglig dersom pasienten oppfyller kriteriene for dosereduksjon (se avsnittene *Dosereduksjon* og *Nedsatt nyrefunksjon* ovenfor). Metningsdosen skal administreres minst 2 timer før konvertering (se pkt. 5.1).

For alle pasienter som skal gjennomgå konvertering skal det bekreftes at pasienten har tatt apiksaban som forskrevet forut for konvertering. Beslutninger vedrørende oppstart og varighet av behandlingen skal ta hensyn til etablerte anbefalinger i retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling hos pasienter som gjennomgår konvertering.

#### Pasienter med NVAF og akutt koronarsyndrom (ACS) og/eller perkutan koronar intervensjon (PCI)

Det er begrenset erfaring fra behandling av NVAF-pasienter med apiksaban ved anbefalt dose i kombinasjon med platehemmere hos pasienter med ACS og/eller hos pasienter som gjennomgår PCI etter hemostase er oppnådd (se pkt. 4.4, 5.1).

#### Pediatrisk populasjon

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

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Eliquis skal svelges med vann, med eller uten mat.

For pasienter som ikke kan svelge hele tabletter kan Eliquis-tablettene knuses og suspenderes i vann eller i 5 % glukose i vann (G5W) eller eplejuice eller blandes med eplemos og umiddelbart administreres oralt (se pkt. 5.2). Eliquis-tablettene kan alternativt knuses og suspenderes i 60 ml vann eller G5W og gis umiddelbart gjennom en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2).

Knuste Eliquis-tabletter er stabile i vann, G5W, eplejuice og eplemos i opptil 4 timer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv, klinisk signifikant blødning.
- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).
- Lesjon eller tilstand som vurderes som en signifikant risikofaktor for alvorlige blødninger. Dette kan inkludere gjeldende eller nylig gastrointestinal ulcerasjon, tilstedeværelse av ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne- eller spinalskade, nylig hjerne-, spinal- eller øyekirurgi, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller store intraspinale eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia f.eks. ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, dabigatran etc.) unntatt under spesifikke forhold rundt bytte av antikoagulantbehandling (se pkt. 4.2), når UFH er gitt i doser som gjør det mulig å opprettholde et åpent sentralvenøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.4 og 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Blødningsrisiko

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

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



Et middel som reverserer anti-faktor Xa-aktiviteten til apiksaban er tilgjengelig.

#### Interaksjon med andre legemidler som påvirker hemostasen.

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

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

Forsiktighet må utvises dersom pasienter behandles samtidig med selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) eller ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), inkludert acetylsalisylsyre.

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

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

I en klinisk studie på pasienter med atrieflimmer, viste samtidig bruk av ASA en økning i alvorlig blødningsrisiko med apiksaban fra 1,8 % per år til 3,4 % per år og økt blødningsrisiko på warfarin fra 2,7 % per år til 4,6 % per år. I denne kliniske studien var det begrenset (2,1 %) bruk av samtidig dobbelterapi med platehemmere (se pkt. 5.1).

En klinisk studie inkluderte pasienter med atrieflimmer med ACS og/eller som gjennomgikk PCI og en planlagt behandlingsperiode med en P2Y12-hemmer, med eller uten ASA, og oral antikoagulant (enten apiksaban eller VKA) i 6 måneder. Samtidig bruk av ASA økte risikoen for alvorlig ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis)- eller CRNM (Clinically Relevant Non-Major)-blødning fra 16,4 % per år til 33,1 % per år hos pasienter behandlet med apiksaban (se pkt. 5.1).

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

#### Bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag

Det er begrenset erfaring ved bruk av trombolytiske midler for behandling av akutt iskemisk slag hos pasienter som bruker apiksaban (se pkt. 4.5).

#### Pasienter med kunstige hjerteklaffer

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

#### Pasienter med antifosfolipidsyndrom

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert apiksaban, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein

I-antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonist.

### Kirurgi og invasive prosedyrer

Apiksaban skal seponeres minst 48 timer før elektiv kirurgi eller invasive prosedyrer med moderat eller høy risiko for blødning. Dette inkluderer prosedyrer hvor sannsynligheten for klinisk signifikant blødning ikke kan ekskluderes eller hvor risikoen for blødning er uakseptabel.

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

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

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

For pasienter som gjennomgår kateterablasjon for atrieflimmer er det ikke nødvendig å avbryte behandling med apiksaban (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

### Midlertidig seponering

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

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

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

### Pasienter med aktiv kreft

Pasienter med aktiv kreft kan ha større risiko for både venøs tromboembolisme og blødninger. Når apiksaban vurderes til behandling av DVT eller LE (VTEt) hos kreftpasienter, skal nytte- og risiko nøye vurderes (se også pkt. 4.3).

### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

For forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med NVAf, skal pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/min) og pasienter med serumkreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l) forbundet med alder  $\geq 80$  år eller kroppsvekt  $\leq 60$  kg bruke laveste dose av apiksaban 2,5 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2).

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

#### Eldre pasienter

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

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

#### Kroppsvekt

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

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

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

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

Pasienter med forhøyede leverenzymmer ALAT/ASAT > 2 x ULN eller total bilirubin  $\geq$  1,5 x ULN var ekskludert i kliniske studier. Apiksaban skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 5.2). Før behandlingsstart med apiksaban skal det utføres en leverfunksjonstest.

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

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

#### Interaksjon med induktorer av både CYP3A4 og P-gp

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

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

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

#### Laboratorieparametre

Koagulasjonstester [f.eks. protrombintid (PT), INR og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)] påvirkes som forventet av virkningsmekanismen til apiksaban. Forandringer observert i disse

koagulasjonstestene ved forventet terapeutisk dose er små og underlagt høy grad av variabilitet (se pkt. 5.1).

#### Informasjon om hjelpestoffer

Eliquis inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukosegalaktose malabsorpsjon, skal ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Hemmere av CYP3A4 og P-gp

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

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

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

#### Induktorer av CYP3A4 og P-gp

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

#### Antikoagulantia, blodplateaggregasjonshemmere, SSRIer/SNRIer og NSAIDs

På grunn av økt blødningsrisiko er samtidig bruk med andre antikoagulantia kontraindisert unntatt under spesifikke forhold ved bytte av behandling med antikoagulant, når UFH er gitt ved doser som gjør det nødvendig å opprettholde et åpent sentralt venøst eller arterielt kateter eller når UFH er gitt under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.3).

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

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

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

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

På tross av disse funnene kan det være individer som har en mer uttalt farmakodynamisk respons når platehemmere administreres sammen med apiksaban. Apiksaban skal brukes med forsiktighet når gitt samtidig med SSRIer/SNRIer, NSAIDs, ASA og/eller P2Y<sub>12</sub>-hemmere fordi disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av andre platehemmere (som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, dipyridamol, dekstran eller sulfinyprazon) eller trombolytiske legemidler. Siden slike legemidler øker blødningsrisikoen er samtidig bruk av disse legemidlene sammen med apiksaban ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

#### Andre samtidige behandlinger

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

#### Effekten av apiksaban på andre legemidler

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

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

#### *Digoksin*

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

#### *Naproxen*

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

### *Atenolol*

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

### Aktivt kull

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av aksipaban hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av apiksaban under graviditet.

### Amming

Det er ukjent om apiksaban eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av apiksaban i melk (se pkt. 5.3). En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med apiksaban skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

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

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

### Tabell over bivirkninger

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

**Tabell 2: Bivirkninger i tabellform**

<b>Organklasser</b>	<b>Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)</b>	<b>Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTEt)</b>
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		
Anemi	Vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Mindre vanlige	Vanlige
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>		
Hypersensibilitet, allergisk ødem og anafylaksi	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pruritus	Mindre vanlige	Mindre vanlige*
Angioødem	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		
Hjerneblødning <sup>†</sup>	Mindre vanlige	Sjeldne
<i>Øyesykdommer</i>		
Blødning i øyet (inkludert konjunktival blødning)	Vanlige	Mindre vanlige
<i>Karsykdommer</i>		
Blødninger, hematom	Vanlige	Vanlige
Hypotensjon (inkludert hypotensjon i forbindelse med operasjoner)	Vanlige	Mindre vanlige
Intra-abdominal blødning	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		
Neseblødning	Vanlige	Vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning i luftveiene	Sjeldne	Sjeldne
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		
Kvalme	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige
Hemoroideblødninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning i munn	Mindre vanlige	Vanlige
Hematochezi	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Rektalblødning, tannkjøttblødning	Vanlige	Vanlige
Retroperitoneal blødning	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		
Unormal leverfunksjonstest, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blod, økt bilirubin i blod	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Økt gamma-glutamyltransferase	Vanlige	Vanlige
Økt alaninaminotransferase	Mindre vanlige	Vanlige
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		
Hudutslett	Mindre vanlige	Vanlige
Alopesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Erythema multiforme	Svært sjeldne	Ikke kjent
Kutan vaskulitt	Ikke kjent	Ikke kjent

<b>Organklassesystem</b>	<b>Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med NVAF, med én eller flere risikofaktorer (NVAF)</b>	<b>Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE (VTE)</b>
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		
Muskeblødning	Sjeldne	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		
Hematuri	Vanlige	Vanlige
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		
Unormal vaginalblødning, urogenitalblødning	Mindre vanlige	Vanlige
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		
Blødning på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<i>Undersøkelser</i>		
Okkult blod positiv	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		
Kontusjon	Vanlige	Vanlige
Blødninger etter operasjon (inkludert hematom etter operasjon, sårblødning, hematom på punksjonssted og blødning på innstikksted for kateter) sårsekresjon, blødning ved snittstedet (inkludert hematom på snittstedet), operasjonsblødninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Traumatisk blødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige

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

† Termen “hjerneblødning” omfatter alle intrakranielle og intraspinal blødninger (dvs. blødende hjerneslag eller putaminal, cerebellar, intraventrikulær eller subdural blødning).

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

#### **4.9 Overdosering**

Overdose med apiksaban kan føre til økt blødningsrisiko. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen avsluttes og årsaken til blødningen må undersøkes. Initierting av passende behandling, som for eksempel kirurgisk hemostase, transfusjon av ferskfrosset plasma eller administrasjon av et reverserende middel for faktor Xa-hemmere, skal vurderes.

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

Administrasjon av aktivt kull hos friske personer 2 og 6 timer etter inntak av 20 mg apiksaban reduserte gjennomsnittlig AUC med henholdsvis 50 % og 27 %, og hadde ingen påvirkning på  $C_{maks}$ .



Gjennomsnittlig halveringstid av apiksaban ble redusert fra 13,4 timer da apiksaban ble administrert alene til henholdsvis 5,3 timer og 4,9 timer, da aktivt kull ble administrert 2 og 6 timer etter apiksaban. Derfor kan aktivt kull vurderes ved behandling av overdose eller uheldig inntak av apiksaban.

Et reverserende middel for faktor Xa-hemmere er tilgjengelig i situasjoner der reversering av antikoagulasjon er nødvendig på grunn av livstruende eller ukontrollert blødning (se pkt. 4.4). Administrasjon av protrombinkomplekskonsentrater (PCCs) eller rekombinant faktor VIIa kan også vurderes. Reversering av apiksabans farmakodynamiske effekter, vist ved endringer i analyser av trombindannelse, var tydelig på slutten av infusjonen og baselineverdier ble oppnådd 4 timer etter oppstart med en 30 minutters infusjon med 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat hos friske personer. Det finnes imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av 4-faktor protrombinkomplekskonsentrat-produkter for reversering av blødninger hos personer som har fått apiksaban. Det er foreløpig ingen erfaring med bruk av rekombinant faktor VIIa hos individer som får apiksaban. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa kan vurderes og titreres avhengig av bedringen av blødningen.

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

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

#### Farmakodynamiske effekter

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

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

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

**Tabell 3: Beregnet eksponering og anti-faktor Xa-aktivitet for apiksaban ved steady-state**

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

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

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

### Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

### ARISTOTLE-studien

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

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

**Tabell 4: Effekttutfall hos pasienter med atrieflimmer i ARISTOTLE-studien**

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

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

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

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

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

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

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

<sup>†</sup> Klinisk relevant ikke-alvorlig

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

Resultatene av effekten for forhåndsspesifiserte undergrupper, inkludert CHADS<sub>2</sub>-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status av nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med de primære effektresultatene for den samlede undersøkte populasjonen.

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

Resultatene for alvorlige blødninger for forhåndsspesifiserte undergrupper inkludert CHADS<sub>2</sub>-score, alder, kroppsvekt, kjønn, status for nyrefunksjon, tidligere slag eller TIA og diabetes var forenelig med resultatene for den samlede studerte populasjonen.

#### AVERROES-studien

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

Vanlige grunner til uegnethet for VKA-behandling i AVERROES-studien var at pasienten var ute av stand/hadde liten sannsynlighet for å oppnå INR med ønsket intervall (42,6 %), pasienten nektet behandling med VKA (37,4 %), CHADS<sub>2</sub>-score = 1 og at legen ikke anbefalte VKA (21,3 %), pasienten kunne ikke påberegnes til å følge instruksjonene for VKA-legemiddel (15,0 %) og vanskeligheter/forventede vanskeligheter med å kontakte pasienter i tilfelle hvor doseendringer hastet (11,7 %).

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

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

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

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

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

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

† Sekundært endepunkt. 6).

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

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

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

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

† Klinisk relevant ikke-alvorlig

#### NVAF-pasienter med ACS og /eller pasienter som gjennomgår PCI

AUGUSTUS, en åpen, randomisert, kontrollert studie med 2 x 2 faktoriell design, inkluderte 4614 pasienter med NVAF som hadde ACS (43 %) og/eller som gjennomgikk PCI (56 %). Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med en P2Y12-hemmer (klopidogrel: 90,3 %) forskrevet i henhold til lokal standardbehandling.

Pasientene ble randomisert opptil 14 dager etter ACS og/eller PCI til behandling med enten 5 mg apiksaban to ganger daglig (2,5 mg to ganger daglig hvis to eller flere av dosereduksjonskriteriene ble møtt. 4,2 % fikk lavere dose) eller VKA, og til enten ASA (81 mg én gang daglig) eller placebo. Gjennomsnittsalderen var 69,9 år, 94 % av de randomiserte pasientene hadde en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score > 2, og 47 % hadde en HAS-BLED score > 3. Hos pasienter randomisert til VKA var andelen av tiden innenfor terapeutisk vindu (TTR) (INR 2-3) 56 % hvor 32 % av tiden var under TTR og 12 % av tiden var over TTR.

Hovedformålet med AUGUSTUS var å evaluere sikkerheten, der primærendepunktet var alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning. Ved sammenligning av apiksaban mot VKA forekom det primære sikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning ved måned 6 hos 241 (10,5 %) og 332 (14,7 %) pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen (HR = 0,69, 95 % KI: 0,58, 0,82, 2sidig p < 0,0001 for noninferior (ikkeunderlegenhet) og p < 0,0001 for superior (overlegenhet)). Ytterligere analyser for VKA ved bruk av TTR-undergrupper viste at den høyeste blødningsraten var forbundet med den laveste kvartilen for TTR. Blødningsraten var lignende mellom apiksaban og den høyeste kvartilen for TTR.

Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det primære sikkerhetsendepunktet alvorlig ISTH- eller CRNM-blødning ved måned 6 hos 367 (16,1 %) og 204 (9,0 %) av pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen (HR = 1,88, 95 % KI: 1,58, 2,23, 2-sidig p < 0,0001).

Spesifikt hos pasienter behandlet med apiksaban forekom alvorlig eller CRNM-blødning hos 157 (13,7 %) og 84 (7,4 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen. Hos pasienter behandlet med VKA forekom alvorlig eller CRNM-blødning hos 208 (18,5 %) og 122 (10,8 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen.

Andre behandlingseffekter ble evaluert som sekundære formål i studien, med sammensatte endepunkter.

Ved sammenligning av apiksaban mot VKA forekom det sammensatte endepunktet død eller ny sykehusinnleggelse hos 541 (23,5 %) og 632 (27,4 %) pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen. Det sammensatte endepunktet død eller iskemisk hendelse (slag, myokardinfarkt, stenttrombose eller akutt revaskularisering) forekom hos 170 (7,4 %) og 182 (7,9 %) av pasienter i henholdsvis apiksabanarmen og VKA-armen.

Ved sammenligning av ASA mot placebo forekom det sammensatte endepunktet død eller ny sykehusinnleggelse hos 604 (26,2 %) og 569 (24,7 %) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen. Det sammensatte endepunktet død eller iskemisk hendelse (slag, myokardinfarkt,

stenttrombose eller akutt revaskularisering) forekom hos 163 (7,1%) og 189 (8,2%) pasienter i henholdsvis ASA-armen og placeboarmen.

#### Pasienter som gjennomgår konvertering

EMANATE, en åpen multisenterstudie, inkluderte 1500 pasienter som enten var behandlingsnaive for orale antikoagulantia eller som var behandlet i mindre enn 48 timer, og var planlagt for konvertering for NVAF. Pasientene ble randomisert 1:1 til apiksaban eller til heparin og/eller VKA for å forebygge kardiovaskulære hendelser. Elektrisk og/eller medikamentell konvertering ble utført etter minst 5 doser med 5 mg apiksaban to ganger daglig (eller 2,5 mg to ganger daglig hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) eller minst 2 timer etter en metningsdose på 10 mg (eller en metningsdose på 5 mg hos utvalgte pasienter (se pkt. 4.2)) hvis tidligere konvertering var nødvendig. I apiksaban-gruppen fikk 342 pasienter en metningsdose (331 pasienter fikk dosen på 10 mg, og 11 pasienter fikk dosen på 5 mg).

Det var ingen slag (0 %) i apiksaban-gruppen (n = 753), og 6 (0,80 %) slag i gruppen som fikk heparin og/eller VKA (n = 747; RR 0,00, 95 % KI 0,00, 0,64). Dødsfall uansett årsak forekom hos 2 pasienter (0,27 %) i apiksaban-gruppen og hos 1 pasient (0,13 %) i gruppen som fikk heparin og/eller VKA. Ingen hendelser med systemisk embolisme ble rapportert.

Alvorlig blødning og CRNM-blødning forekom hos henholdsvis 3 (0,41 %) og 11 (1,50 %) pasienter i apiksaban-gruppen, sammenlignet med 6 (0,83 %) og 13 (1,80 %) pasienter i gruppen som fikk heparin og/eller VKA.

Denne eksplorative studien viste sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom behandlingsgrupper som fikk apiksaban og heparin og/eller VKA i en konverteringssetting.

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

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

#### AMPLIFY-studien

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

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

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

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

**Tabell 8: Effekresultater i AMPLIFY-studien**

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

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

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

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

**Tabell 9: Blødningsresultater i AMPLIFY-studien**

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

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

### AMPLIFY-EXT-studien

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

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

**Tabell 10: Effekterresultater i AMPLIFY-EXT-studien**

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

<sup>‡</sup> p-verdi < 0,0001

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

<sup>†</sup> Enkelte personer kunne oppleve mer enn én hendelse, og bli representert i begge klassifiseringene

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

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



**Tabell 11: Blødningsresultater i AMPLIFY-EXT-studien**

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

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

#### Pediatrik populasjon

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

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

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

Etter oral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter oppløst i 30 ml vann, var eksponeringen sammenlignbar med eksponeringen etter oral administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Etter oral administrering av 10 mg apiksaban som 2 knuste 5 mg tabletter sammen med 30 gram eplemos var  $C_{maks}$  og AUC henholdsvis 21% og 16 % lavere sammenlignet med administrering av 2 hele 5 mg tabletter. Reduksjonen i eksponering anses ikke som klinisk relevant.

Etter administrering av en knust tablett med 5 mg apiksaban suspendert i 60 ml G5W når den ble gitt gjennom en nasogastrisk sonde, var eksponeringen tilsvarende det som er sett i andre kliniske studier med friske individer som fikk en oral enkeltdose med 5 mg apiksaban som hel tablett.

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

## Distribusjon

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

## Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

## Eldre

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

## Nedsatt nyrefunksjon

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

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

## Nedsatt leverfunksjon

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

## Kjønn

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

## Etnisk opprinnelse og folkegruppe

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

### Kroppsvekt

Sammenlignet med apiksabaneksponering hos personer med kroppsvekt fra 65 kg til 85 kg, var kroppsvekt > 120 kg assosiert med tilnærmelesvis 30 % lavere eksponering, og kroppsvekt < 50 kg var assosiert med tilnærmelesvis 30 % høyere eksponering.

### Farmakokinetikk/farmakodynamikk-forhold

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

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

Hos rotter ble det funnet et høyt melk/maternal plasma-forhold ( $C_{maks}$  rundt 8, AUC rundt 30), antakeligvis på grunn av aktiv transport over i melken.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne:

Laktose  
Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)  
Krysskarmellosenatrium  
Natriumlaurylsulfat  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdrasjering:

Laktosemonohydrat  
Hypromellose (E464)  
Titandioksid (E171)  
Triacetin  
Jernoksid, rødt (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mai 2011

Dato for siste fornyelse: mandag 11. januar 2021

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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  
Tyskland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare  
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at alle leger som forventes å forskrive apiksaban har tilgang til følgende informasjonsmateriell:

- Preparatomtale
- Forskrivningsveiledning
- Pasientkort

Forskrivningsveiledningens nøkkelpunkter:

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

Pasientkortets nøkkelpunkter:

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG 2,5 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eliquis 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte  
apiksaban

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg apiksaban

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmdrasjert tablett

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/691/001  
EU/1/11/691/002  
EU/1/11/691/003  
EU/1/11/691/004  
EU/1/11/691/005  
EU/1/11/691/013  
EU/1/11/691/015

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Eliquis 2,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERPAKNING 2,5 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eliquis 2,5 mg tabletter  
apiksaban

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERPAKNING 2,5 mg (symbol)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eliquis 2,5 mg tabletter  
apiksaban

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

sol som symbol  
måne som symbol

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG 5 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eliquis 5 mg tabletter, filmdrasjerte  
apiksaban

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg apiksaban

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmdrasjert tablett

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Eliquis 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERPAKNING 5 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eliquis 5 mg tabletter  
apiksaban

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## PASIENTKORT

### Eliquis (apiksaban)

#### Pasientkort

Ha med deg dette kortet til enhver tid

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

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

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

Navn:

Fødselsdato:

Indikasjon:

Dose: mg to ganger daglig

Legens navn:

Legens telefonnummer:

#### Informasjon til pasienter

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

Mars 2020

#### Informasjon til helsepersonell

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

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### ELIQUIS 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte apiksaban

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Eliquis er og hva det brukes mot**

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

Eliquis brukes hos voksne:

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

#### **2. Hva du må vite før du bruker Eliquis**

**Bruk ikke Eliquis dersom:**

- **du er allergisk** overfor apiksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du **blør svært mye**
- du har en **sykdom i et organ** i kroppen som øker risikoen for alvorlige blødninger (som et **aktivt eller nylig sår** i mage eller tarm, **nylig blødning i hjernen**)
- du har en **leversykdom** som kan føre til økt risiko for blødning (leverkoagulopati)

- du **tar legemidler for å forebygge blodpropp** (f.eks. warfarin, rivaroksaban, dabigatran eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulant behandling, mens du har et venøst eller arterielt kateter og du får heparin gjennom dette kateteret for å holde det åpent eller om en ledning er satt inn i blodåren din (kateterablasjon) for å behandle uregelmessig hjerterytme (arytmi).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du har noe av følgende:

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

Vis forsiktighet ved bruk av Eliquis

- Hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen.

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

### Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og Eliquis

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

Noen legemidler kan øke effekten av Eliquis og noen kan redusere den. Legen vil avgjøre om du skal behandles med Eliquis når du tar disse legemidlene og hvor nøye du skal følges opp.

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

- noen **legemidler mot soppinfeksjoner** (f.eks. ketokonazol etc.)
- noen **antivirale legemidler mot hiv/aids** (f.eks. ritonavir)
- andre **legemidler som brukes for å redusere blodlevring** (f.eks. enoksaparin etc.)
- **antiinflammatoriske eller smertestillende legemidler** (f.eks. acetylsalisylsyre eller naproksen). Spesielt dersom du er eldre enn 75 år og bruker acetylsalisylsyre, kan du ha økt blødningsrisiko
- **legemidler mot høyt blodtrykk eller hjerteproblemer** (f.eks. diltiazem)
- **antidepressive legemidler kalt selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer)**

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

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

### **Graviditet og amming**

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

Effektene av Eliquis på graviditet og på det ufødte barnet er ukjent. Du skal ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid. **Kontakt lege umiddelbart** dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet.

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Eliquis inneholder laktose (en type sukker) og natrium**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Eliquis**

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

### **Dosering**

Svelg tablettene med et glass vann. Eliquis kan tas med eller uten mat.

Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag for å få den beste behandlingseffekten.

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

### **Instruksjoner for knusing:**

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

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

### **Ta Eliquis som anbefalt for følgende:**

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

Anbefalt dose er én tablett Eliquis 2,5 mg to ganger daglig, f.eks. én om morgenen og én om kvelden. Du skal ta den første tablettene 12 til 24 timer etter operasjonen.

Hvis du har hatt en stor **hofte**operasjon, vil behandlingen vanligvis vare fra 32 til 38 dager.  
Hvis du har hatt en stor **kne**operasjon, vil behandlingen vanligvis vare fra 10 til 14 dager.

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

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

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

- du har **alvorlig redusert nyrefunksjon**
- **to eller flere av følgende faktorer gjelder deg:**
  - resultatene fra dine blodprøver viser dårlig nyrefunksjon (verdi på serumkreatinin er 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) eller høyere)
  - du er 80 år eller eldre
  - din vekt er 60 kg eller lavere

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

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

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

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

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

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

Legen vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

### **Legen kan endre din antikoagulerende behandling på følgende måte:**

- *Endre fra Eliquis til antikoagulerende legemidler*

Slutt å ta Eliquis. Start behandling med antikoagulerende legemidler (for eksempel heparin) på det tidspunktet du skulle ha tatt neste tablett.

- *Endre fra antikoagulerende legemidler til Eliquis*

Slutt å ta antikoagulerende legemidler. Start behandling med Eliquis på samme tid som du ville ha tatt den neste dosen av antikoagulerende legemiddel. Fortsett deretter som normalt.

- *Endre fra antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) til Eliquis.*

Slutt å ta legemidlet som inneholder vitamin K-antagonist. Legen må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal starte å ta Eliquis.

- *Endre fra Eliquis til antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin).*

Dersom legen forteller deg at du må starte å ta legemidlet som inneholder en vitamin K-antagonist, skal du fortsette å ta Eliquis i minst 2 dager etter den første dosen av legemidlet som inneholder en vitamin K-antagonist. Legen må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal stoppe å ta Eliquis.

### **Pasienter som gjennomgår konvertering**

Dersom den unormale hjerterytmen din må gjenopprettes til normalt ved hjelp av en prosedyre som kalles konvertering, skal du ta dette legemidlet på de tidspunktene legen har fortalt deg, for å forebygge blodpropp i blodårene i hjernen og andre blodårer i kroppen.

### **Dersom du tar for mye av Eliquis**

**Snakk med lege umiddelbart** dersom du har tatt mer av dette legemidlet enn den dosen som er forskrevet. Ta med deg pakningen selv om ikke du har flere tabletter igjen.

Dersom du tar mer Eliquis enn det som er anbefalt, kan du ha økt risiko for blødninger. Hvis blødninger forekommer, kan det være nødvendig med kirurgi, blodoverføring eller andre behandlinger som kan reversere anti-faktor Xa-aktiviteten.

#### **Dersom du har glemt å ta Eliquis**

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

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

#### **Dersom du avbryter behandlingen med Eliquis**

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å ha snakket med lege først. Risikoen for å utvikle blodpropp kan være høyere hvis du stopper behandlingen for tidlig.

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

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

#### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Blødninger, inkludert:
  - blåmerker og hevelser
- Kvalme

#### **Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)**

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



### **Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)**

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

### **Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**

- Blødninger:
  - i hjernen eller ryggspylen
  - i lungene eller halsen
  - i munnen
  - inn i buken eller rommet bak bukholen
  - fra en hemoroide
  - tester viser blod i avføring eller urin
- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et typisk blink-utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (*erythema multiforme*);
- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker.

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

### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- Blødninger, inkludert:
  - i øynene
  - i magen eller tarmen
  - fra endetarmen
  - blod i urinen
  - fra nesen
  - fra tannkjøttet
  - blåmerker og hevelser
- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Kvalme
- Blodprøver kan vise:
  - en økning i gamma-glutamyltransferase (GGT).

### **Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)**

- Blødninger:
  - i hjernen eller ryggspylen
  - i munnen eller blod i spyttet når du hoster
  - inn i buken eller fra vagina
  - lyst/rødt blod i avføringen
  - blødning oppstått etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet
  - fra en hemoroide
  - tester viser blod i avføring eller urin
- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Blodprøver kan vise:
  - unormal leverfunksjon
  - økning av noen leverenzymmer

- økning av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan føre til at huden og øynene blir gule
- Hudutslett
- Kløe
- Hårtap
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan føre til: oppsvulming av ansikt, lepper, munn, tunge og/eller hals og vanskeligheter med å puste. **Kontakt lege umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.

#### **Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)**

- Blødninger:
  - i lungene eller halsen
  - i rommet bak bukhulen
  - i en muskel.

#### **Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)**

- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et typisk blink-utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (*erythema multiforme*).

#### **Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**

- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker.

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

#### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- Blødninger, inkludert:
  - fra nesen
  - fra tannkjøttet
  - blod i urinen
  - blåmerker og hevelser
  - i magen, i tarmen, fra endetarmen
  - i munnen
  - fra vagina
- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Kvalme
- Hudutslett
- Blodprøver kan vise:
  - en økning i gamma-glutamyltransferase (GGT) eller alaninaminotransferase (ALAT)

#### **Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)**

- Lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Blødninger:
  - i øynene
  - i munnen eller blod i spyttet når du hoster
  - lyst/rødt blod i avføringen
  - tester viser blod i avføring eller urin
  - blødning oppstått etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet
  - fra en hemoroide
  - i en muskel
- Kløe
- Hårtap

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan forårsake: hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen og/eller halsen og pustevansker. **Kontakt lege umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.
- Blodprøver kan vise:
  - unormal leverfunksjon
  - økning av noen leverenzymmer
  - økning av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan føre til at huden og øynene blir gule.

### **Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)**

Blødninger:

- i hjernen eller ryggspylen
- i lungene

### **Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**

- Blødninger:
  - inn i buken eller rommet bak bukholen
- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et typisk blink-utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (erythema multiforme);
- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker.

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Eliquis**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Eliquis**

- Virkestoffet er apiksaban. Hver tablett inneholder 2,5 mg apiksaban
- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: **laktose** (se Avsnitt 2 “Eliquis inneholder laktose (en type sukker) og natrium”), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium (se Avsnitt 2 “Eliquis inneholder laktose (en type sukker) og natrium”), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat (E470b);
  - Filmdrasjering: **laktosemonohydrat** (se Avsnitt 2 “Eliquis inneholder laktose (en type sukker) og natrium”), hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin, gult jernoksid (E172).

### **Hvordan Eliquis ser ut og innholdet i pakningen**

De filmdrasjerte tablettene er gule, runde (diameter på 5,95 mm) og merket med "893" på den ene siden og "2 ½" på den andre siden.

- De leveres i blistere i kartonger på 10, 20, 60, 168 og 200 filmdrasjerte tabletter.
- Endose-blistere i kartonger på 60x1 og 100x1 filmdrasjerte tabletter er også tilgjengelig for sykehusleveranse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Pasientkort: Håndtering av informasjon**

Inne i pakken med Eliquis vil du finne et pasientkort sammen med pakningsvedlegget, eller legen kan gi deg et lignende kort.

Dette pasientkortet inneholder informasjon som vil være til hjelp for deg og som kan varsle andre leger om at du bruker Eliquis. **Ha med deg dette kortet til enhver tid.**

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

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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  
Tyskland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare

Irland

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### ELIQUIS 5 mg tabletter, filmdrasjerte apiksaban

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Eliquis er og hva det brukes mot**

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

Eliquis brukes hos voksne:

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

#### **2. Hva du må vite før du bruker Eliquis**

**Bruk ikke Eliquis dersom:**

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

## Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du har noe av følgende:

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

Vis forsiktighet ved bruk av Eliquis

- Hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen.

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

## Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

## Andre legemidler og Eliquis

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

Noen legemidler kan øke effekten av Eliquis og noen kan redusere den. Legen vil avgjøre om du skal behandles med Eliquis når du tar disse legemidlene og hvor nøye du skal følges opp.

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

- noen **legemidler mot soppinfeksjoner** (f.eks. ketokonazol etc.)
- noen **antivirale legemidler mot hiv/aids** (f.eks. ritonavir)
- andre **legemidler som brukes for å redusere blodlevring** (f.eks. enoksaparin etc.)
- **antiinflammatoriske** eller **smertestillende legemidler** (f.eks. acetylsalisylsyre eller naproksen)  
Spesielt dersom du er eldre enn 75 år og bruker acetylsalisylsyre, kan du ha økt blødningsrisiko.
- **legemidler mot høyt blodtrykk eller hjerteproblemer** (f.eks. diltiazem)
- **antidepressive legemidler kalt selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer)**

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

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

## Graviditet og amming

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

Effektene av Eliquis på graviditet og på det ufødte barnet er ukjent. Du skal ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid. **Kontakt lege umiddelbart** dersom du blir gravid mens du bruker dette legemidlet.

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Eliquis inneholder laktose (en type sukker) og natrium**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Eliquis**

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

### **Dosering**

Svelg tablettene med et glass vann. Eliquis kan tas med eller uten mat.

Prøv å ta tablettene til samme tid hver dag for å få den beste behandlingseffekten.

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

### **Instruksjoner for knusing:**

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

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

### **Ta Eliquis som anbefalt for følgende:**

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

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

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

- du har **alvorlig redusert nyrefunksjon**
- **to eller flere av følgende faktorer gjelder deg:**
  - resultatene fra dine blodprøver viser dårlig nyrefunksjon (verdi på serumkreatinin er 1,5 mg/dl (133 mikromol/l) eller høyere)
  - du er 80 år eller eldre
  - din vekt er 60 kg eller lavere.



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

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

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

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

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

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

Legen vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

**Legen kan endre din antikoagulerende behandling på følgende måte:**

- *Endre fra Eliquis til antikoagulerende legemidler*

Slutt å ta Eliquis. Start behandling med antikoagulerende legemidler (f.eks. heparin) på det tidspunktet du skulle ha tatt neste tablett.

- *Endre fra antikoagulerende legemidler til Eliquis*

Slutt å ta antikoagulerende legemidler. Start behandling med Eliquis på samme tid som du ville ha tatt den neste dosen av antikoagulerende legemiddel. Fortsett deretter som normalt.

- *Endre fra antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin) til Eliquis.*

Slutt å ta legemidlet som inneholder vitamin K-antagonist. Legen må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal starte å ta Eliquis.

- *Endre fra Eliquis til antikoagulerende behandling med vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin).*

Dersom legen forteller deg at du må starte å ta legemidlet som inneholder en vitamin K-antagonist, skal du fortsette å ta Eliquis i minst 2 dager etter den første dosen av legemidlet som inneholder en vitamin K-antagonist. Legen må utføre blodmålinger og informere deg om når du skal stoppe å ta Eliquis.

**Pasienter som gjennomgår konvertering**

Dersom den unormale hjerterytmen din må gjenopprettes til normalt ved hjelp av en prosedyre som kalles konvertering, skal du ta dette legemidlet på de tidspunktene legen har fortalt deg, for å forebygge blodpropp i blodårene i hjernen og andre blodårer i kroppen.

**Dersom du tar for mye av Eliquis**

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

Dersom du tar mer Eliquis enn det som er anbefalt, kan du ha økt risiko for blødninger. Hvis blødninger forekommer, kan det være nødvendig med kirurgi, blodoverføring eller andre behandlinger som kan reversere anti-faktor Xa-aktiviteten.

**Dersom du har glemt å ta Eliquis**

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

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

**Dersom du avbryter behandlingen med Eliquis**

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å ha snakket med lege først. Risikoen for å utvikle blodpropp kan være høyere hvis du stopper behandlingen for tidlig.

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

#### 4. Mulige bivirkninger

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

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

##### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- Blødninger, inkludert:
  - i øynene
  - i magen eller tarmen
  - fra endetarmen
  - blod i urinen
  - fra nesen
  - fra tannkjøttet
  - blåmerker og hevelser
- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Kvalme
- Blodprøver kan vise:
  - en økning i gamma-glutamyltransferase (GGT).

##### **Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)**

- Blødninger:
  - i hjernen eller ryggspylen
  - i munnen eller blod i spyttet når du hoster
  - inn i buken eller fra vagina
  - lyst/rødt blod i avføringen
  - blødning oppstått etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet
  - fra en hemoroide
  - tester viser blod i avføring eller urin
- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Blodprøver kan vise:
  - unormal leverfunksjon
  - økning av noen leverenzymmer
  - økning av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan føre til at huden og øynene blir gule
- Hudutslett
- Kløe
- Hårtap
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan føre til: oppsvulming av ansikt, lepper, munn, tunge og/eller hals og vanskeligheter med å puste. **Kontakt lege umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.

### **Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)**

- Blødninger:
  - i lungene eller halsen
  - i rommet bak bukhulen
  - i en muskel.

### **Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)**

- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et typisk blink-utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (*erythema multiforme*).

### **Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)**

- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker.

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

### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- Blødninger, inkludert:
  - fra nesen
  - fra tannkjøttet
  - blod i urinen
  - blåmerker og hevelser
  - i magen, i tarmen, fra endetarmen
  - i munnen
  - fra vagina
- Anemi som kan føre til tretthet og blekhet
- Redusert antall blodplater (som kan påvirke blodlevring)
- Kvalme
- Hudutslett
- Blodprøver kan vise:
  - en økning i gamma-glutamyltransferase (GGT) eller alaninaminotransferase (ALAT).

### **Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)**

- Lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg svimmel eller gi økt hjerterytme
- Blødninger:
  - i øynene
  - i munnen eller blod i spyttet når du hoster
  - lyst/rødt blod i avføringen
  - tester viser blod i avføring eller urin
  - blødning oppstått etter operasjon, inkludert blåmerker og hevelse, blod eller væske som lekker fra operasjonssåret/snittet (sårsekret) eller injeksjonsstedet
  - fra en hemoroide
  - i en muskel
- Kløe
- Hårtap
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som kan føre til: oppsvulming av ansikt, lepper, munn, tunge og/eller hals og vanskeligheter med å puste. **Kontakt lege umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene.
- Blodprøver kan vise:
  - unormal leverfunksjon
  - økning av noen leverenzymmer
  - økning av bilirubin, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan føre til at huden og øynene blir gule.

## Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

Blødninger:

- i hjernen eller ryggspylen
- i lungene.

## Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Blødninger:
  - inn i buken eller rommet bak bukhulen.
- Hudutslett som kan danne blemmer og som får et typisk blink-utseende (mørke flekker omgitt av et blekere område, med en mørk ring rundt ytterkanten) (erythema multiforme);
- Betennelser i blodårer (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller avgrensede, flate, røde, runde flekker under hudoverflaten, eller blåmerker.

## Melding av bivirkninger

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

## 5. Hvordan du oppbevarer Eliquis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Eliquis

- Virkestoffet er apiksaban. Hver tablett inneholder 5 mg apiksaban
- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: **laktose** (se Avsnitt 2 “Eliquis inneholder laktose (en type sukker) og natrium”), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium (se Avsnitt 2 “Eliquis inneholder laktose (en type sukker) og natrium”), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat (E470b);
  - Filmdrasjering: **laktosemonohydrat** (se Avsnitt 2 “Eliquis inneholder laktose (en type sukker) og natrium”), hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin, rødt jernoksid (E172).

### Hvordan Eliquis ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er rosa, ovale (9,73 mm x 5,16 mm) og merket med ”894” på den ene siden og ”5” på den andre siden.

- De leveres i blistere i kartonger på 14, 20, 28, 56, 60, 168 og 200 filmdrasjerte tabletter.
- Endoseblistere i kartonger på 100x1 filmdrasjerte tabletter er også tilgjengelig for sykehusleveranse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Pasientkort: Håndtering av informasjon**

Inne i pakken med Eliquis vil du finne et pasientkort sammen med pakningsvedlegget, eller legen kan gi deg et lignende kort.

Dette pasientkortet inneholder informasjon som vil være til hjelp for deg og som kan varsle andre leger om at du bruker Eliquis. **Ha med deg dette kortet til enhver tid.**

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

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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  
Tyskland

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell Newbridge  
Co. Kildare  
Irland

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).